

Rec'd PCT/PTG 01 NOV 2004

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

10/510961

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2003 年 11 月 13 日 (13.11.2003)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 03/093238 A1

(51) 国際特許分類: C07D 215/22,
417/12, A61K 31/47, 31/4709, 31/5377, A61P 19/02,
19/10, 29/00, 35/00, 35/04, 43/00

神宮前 6-2 6-1 麒麟麦酒株式会社内 Tokyo (JP).
西鳥羽 剛 (NISHITOBA, Tuyenoshi) [JP/JP]; 〒150-8011
東京都 渋谷区 神宮前 6-2 6-1 麒麟麦酒株式会社
内 Tokyo (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP03/05593

(22) 国際出願日: 2003 年 5 月 1 日 (01.05.2003)

(74) 代理人: 吉武 賢次, 外 (YOSHITAKE, Kenji et al.); 〒
100-0005 東京都 千代田区 丸の内三丁目 2 番 3 号 富
士ビル 3 2 3 号 協和特許法律事務所 Tokyo (JP).

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願 2002-130049 2002 年 5 月 1 日 (01.05.2002) JP

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB,
BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK,
DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,
ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS,
LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI,
NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SI,
SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC,
VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 麒麟
麦酒株式会社 (KIRIN BEER KABUSHIKI KAISHA)
[JP/JP]; 〒104-8288 東京都 中央区 新川二丁目 1 0 番
1 号 Tokyo (JP).

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ,
SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM,
AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許
(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB,
GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR),
OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(72) 発明者; および

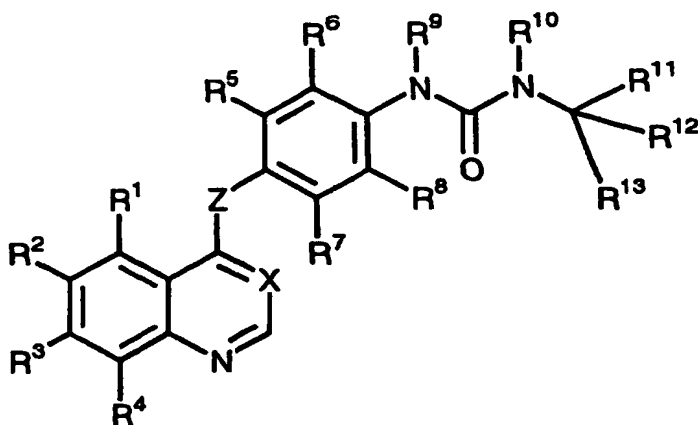
(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 久保 和生
(KUBO, Kazuo) [JP/JP]; 〒370-1295 群馬県 高崎市
宮原町 3 番地 麒麟麦酒株式会社 医薬探索研究所
内 Gunma (JP). 大野 宏明 (OHNO, Hiroaki) [JP/JP];
〒370-1295 群馬県 高崎市 宮原町 3 番地 麒麟麦酒
株式会社 医薬探索研究所内 Gunma (JP). 磯江 敏幸
(ISOE, Toshiyuki) [JP/JP]; 〒150-8011 東京都 渋谷区

添付公開書類:
— 国際調査報告書

[続葉有]

(54) Title: QUINOLINE DERIVATIVES AND QUINAZOLINE DERIVATIVES INHIBITING AUTOPHOSPHORYLATION OF
MACROPHAGE COLONY STIMULATING FACTOR RECEPTOR

(54) 発明の名称: マクロファージコロニー刺激因子受容体自己リン酸化を阻害するキノリン誘導体およびキナゾリ
ン誘導体



(I)

(57) Abstract: It is intended to
provide compounds inhibiting the
autophosphorylation of macrophage
colony stimulating factor receptor.
Thus, compounds of the following
general formula (I), salts thereof and
solvates of the same are provided.
(I) wherein X represents CH or N;
Z represents O or S; R¹, R² and R³
represent each H, optionally substituted
alkoxy, etc.; R⁴ represents H; R⁵, R⁶,
R⁷ and R⁸ represent each H, halogeno,
alkyl, alkoxy, trifluoromethyl, etc.; R⁹
and R¹⁰ represent each H, alkyl, etc.;
and one of R¹¹ and R¹² represents H
while the other represents alkyl and
R¹³ represents an optionally substituted
carbon ring, a heterocycle, etc., or R¹¹

represents H and R¹² and R¹³ together form a bicyclic carbon ring.

[続葉有]

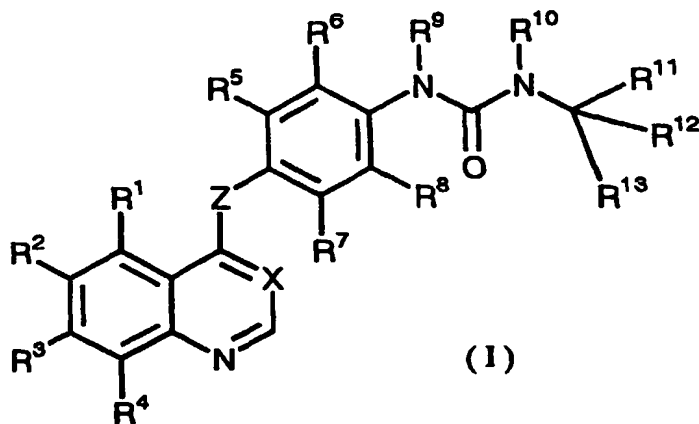
WO 03/093238 A1



2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(57) 要約:

本発明はマクロファージコロニー刺激因子受容体自己リン酸化を阻害する化合物の提供をその目的とする。本発明によれば式(I)の化合物およびその塩および溶媒和物が提供される。



(XはCHまたはNを表し、ZはOまたはSを表し、 R^1 、 R^2 、 R^3 はH、置換可能なアルコキシ等を表し、 R^4 はHを表し、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 はH、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、トリフルオロメチル等を表し、 R^9 、 R^{10} は、H、アルキル等を表し、 R^{11} および R^{12} のいずれか一方はHを表し、もう一方はアルキルを表し、 R^{13} は置換可能な炭素環または複素環等を表すか、あるいは R^{11} はHを表し、 R^{12} と R^{13} とは一緒になって二環式炭素環を表す。)

明 細 書

マクロファージコロニー刺激因子受容体自己リン酸化
を阻害するキノリン誘導体およびキナゾリン誘導体

発 明 の 背 景

発明の分野

本発明は、マクロファージコロニー刺激因子受容体自己リン酸化を阻害するキノリン誘導体およびキナゾリン誘導体に関し、さらに詳細には、乳癌および前立腺癌および肺癌などの悪性腫瘍の骨転移、多発性骨髄腫、骨粗鬆症、ペーチェット病、慢性関節リウマチ等の疾患の治療および予防に有効なキノリン誘導体およびキナゾリン誘導体に関する。

関連技術

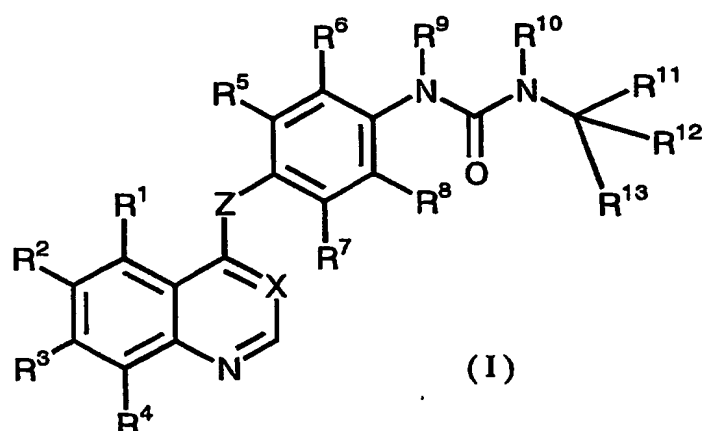
WO 97 / 1 7 3 2 9 号公報、特願平 9 - 3 2 8 7 8 2 号公報、および WO 00 / 4 3 3 6 6 号公報にキノリン誘導体およびキナゾリン誘導体が記載されている。

発 明 の 概 要

本発明者らは、キノリン誘導体およびキナゾリン誘導体の一群がマクロファージコロニー刺激因子受容体自己リン酸化を強く阻害することを見出した。マクロファージコロニー刺激因子受容体自己リン酸化は、乳癌、前立腺癌、および肺癌などの悪性腫瘍の骨転移；多発性骨髄腫；骨粗鬆症；ペーチェット病；慢性関節リウマチ等の疾患の発症等に関与することが知られている。

本発明は、マクロファージコロニー刺激因子受容体自己リン酸化を阻害する化合物の提供をその目的とする。

本発明による化合物は、式（I）の化合物およびそれらの薬学上許容される塩および溶媒和物である。



(上記式中、

Xは、CHまたはNを表し、

Zは、OまたはSを表し、

R^1 、 R^2 、および R^3 は同一または異なってもよく、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、ニトロ基、 $-NR^{106}R^{107}$ (R^{106} および R^{107} は、同一または異なってもよく、水素原子または C_{1-4} アルキル基 (このアルキル基は水酸基、 $-OR^{108}$ (R^{108} は C_{1-4} アルキル基を表す)、または $-NR^{109}R^{110}$ (R^{109} および R^{110} は、同一または異なってもよく、水素原子または C_{1-4} アルキル基を表す) により置換されていてもよい) を表す)、 $-CONR^{111}R^{112}$ (R^{111} および R^{112} は、同一または異なってもよく、水素原子または C_{1-4} アルキル基 (このアルキル基は水酸基、 $-OR^{113}$ (R^{113} は C_{1-4} アルキル基を表す)、または $-NR^{114}R^{115}$ (R^{114} および R^{115} は、同一または異なってもよく、水素原子または C_{1-4} アルキル基を表す) により置換されていてもよい) を表す)、または $-COOR^{116}$ (R^{116} は、水素原子または C_{1-4} アルキル基 (このアルキル基は水酸基、 $-OR^{117}$ (R^{117} は C_{1-4} アルキル基を表す)、または $-NR^{118}R^{119}$ (R^{118} および R^{119} は、同一または異なってもよく、水素原子または C_{1-4} アルキル基を表す) により置換されていてもよい) を表す) を表し、この C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基は、ハロゲン原子、水酸基、 C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} アルコキシ基、 C_{1-4} アルコキシカルボニル基、アミノ基 (このアミノ基の1または2の水素原子は、それぞれ、 C_{1-4}

アルキル基（この C_{1-4} アルキル基は水酸基または C_{1-4} アルコキシ基により置換されていてもよい）により置換されていてもよい）、基 $R^{15}R^{16}N-C(=O)-O-(R^{15}$ および R^{16} は、同一または異なっているとしてもよく、水素原子または C_{1-4} アルキル基（このアルキル基は水酸基または C_{1-4} アルコキシ基により置換されていてもよい）を表す）、または基 $R^{17}-(S)_m-(R^{17}$ は、ハロゲン原子または C_{1-4} アルキル基により置換されていてもよい飽和または不飽和の3～7員炭素環式基または複素環式基を表し、 m は0または1を表す）により置換されていてもよく、

R^4 は、水素原子を表し、

R^5 、 R^6 、 R^7 、および R^8 は同一または異なっているとしてもよく、水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} アルコキシ基、 C_{1-4} アルキルチオ基、トリフルオロメチル基、ニトロ基、またはアミノ基を表し、

R^9 および R^{10} は同一または異なっているとしてもよく、水素原子、 C_{1-6} アルキル基または C_{1-4} アルキルカルボニル基を表し、

R^{11} および R^{12} のいずれか一方は水素原子を表し、もう一方は C_{1-4} アルキル基を表し、かつ R^{13} は飽和または不飽和の3～7員炭素環式基または複素環式基、または飽和または不飽和の9～12員の二環式炭素環式基を表し、この炭素環式基および複素環式基は、ハロゲン原子、水酸基、 C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} アルコキシ基、 C_{1-4} アルキルチオ基、トリフルオロメチル基、ニトロ基、または $-NR^{137}R^{138}$ （ R^{137} および R^{138} は、同一または異なっているとしてもよく、水素原子または C_{1-4} アルキル基（このアルキル基は水酸基、 $-OR^{139}$ （ R^{139} は C_{1-4} アルキル基を表す）、または $-NR^{140}R^{141}$ （ R^{140} および R^{141} は、同一または異なっているとしてもよく、水素原子または C_{1-4} アルキル基を表す）により置換されていてもよい）を表す）により置換されていてもよく、あるいは、

R^{11} は水素原子を表し、かつ R^{12} と R^{13} とはそれらが結合している炭素原子と一緒になって飽和または不飽和の9～12員の二環式炭素環式基を表す。）

本発明による化合物は、乳癌および前立腺癌および肺癌などの悪性腫瘍の骨転移、多発性骨髄腫、骨粗鬆症、ペーチェット病、慢性関節リウマチ等の疾患の治療および予防に有用である。

図面の簡単な説明

図 1 は、本発明による化合物による B A C - 1 . 2 F 5 細胞株の M - C S F 依存的細胞増殖の濃度依存的抑制を示した図である。黒四角は実施例 1 7 の化合物、黒菱形は実施例 1 8 の化合物、黒三角は実施例 7 4 の化合物をそれぞれ示す。値は平均値 ± S E である。

図 2 は、本発明による化合物（実施例 7 4）による破骨細胞分化の濃度依存的抑制を示した図である。値は平均値 ± S E である。

図 3 は、ヌードマウス骨転移モデルにおける本発明による化合物のメラノーマの骨転移に伴う骨吸収面積の拡大抑制効果を示した図である。黒四角は実施例 7 4 の化合物（20 mg、二回投与）、黒菱形は媒体を示す。値は平均値 ± S E である。* : $p < 0.01$ （媒体コントロールに対して）

図 4 は、ヌードラット骨転移モデルにおける本発明による化合物のメラノーマの骨転移に伴う骨吸収面積の拡大抑制効果を示した図である。値は平均値 ± S E である。* : $p < 0.05$ （媒体コントロールに対して）

図 5 は、卵巣摘出モデルラットにおける本発明による化合物の破骨細胞数増加抑制効果を示した図である。O V X は卵巣摘出群を、S h a m は偽手術群をそれぞれ示す。値は平均値 ± S E である。* : $p < 0.05$ （O V X - 媒体に対して）

発明の具体的説明

化合物

本明細書において、基または基の一部としての「C₁₋₆アルキル」および「C₁₋₆アルコキシ」という語は、基が直鎖または分岐鎖の炭素数 1 ~ 6、好ましくは炭素数 1 ~ 4、のアルキル基およびアルコキシ基を意味する。

本明細書において、基または基の一部としての「C₂₋₆アルケニル」、「C₂₋₆アルキニル」という語は、基が直鎖または分岐鎖の炭素数 2 ~ 6、好ましくは炭素数 2 ~ 4、のアルケニル基およびアルキニル基を意味する。

C₁₋₆アルキルの例としては、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、i-ブチル、s-ブチル、t-ブチル、n-ペンチル、n-ヘキシ

ルが挙げられる。

C₁₋₆アルコキシの例としては、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、i-プロポキシ、n-ブトキシ、i-ブトキシ、s-ブトキシ、t-ブトキシが挙げられる。

C₂₋₆アルケニルの例としては、アリル基、ブテニル基、ペンテニル基、ヘキセニル基が挙げられる。

C₂₋₆アルキニルの例としては、2-プロペニル基、ブチニル基、ペンチニル基、ヘキシニル基が挙げられる。

ハロゲン原子とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、またはヨウ素原子を意味する。

飽和または不飽和の3～7員炭素環または複素環は、好ましくは5～7員、更に好ましくは、5または6員、の飽和または不飽和の炭素環または複素環であることができる。

飽和または不飽和の9～12員の二環性の炭素環または複素環は、好ましくは9～11員、更に好ましくは、9または10員、の飽和または不飽和の二環性の炭素環または複素環であることができる。

飽和または不飽和の3～7員炭素環式基の例としては、フェニル基、シクロヘプチル基、シクロヘキシル基、シクロペンチル基が挙げられる。

飽和または不飽和の9～12員の二環式炭素環式基の例としては、ナフチル基、1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフチル基、インダニル基が挙げられる。

飽和または不飽和の3～7員の複素環は、酸素原子、窒素原子、および硫黄原子から選択される異種原子を一個以上含む。ここで、異種原子とは、酸素原子、窒素原子、および硫黄原子を意味する。飽和または不飽和の3～7員複素環式基の例としては、ピリジル基、ピペリジノ基、ピペラジノ基、モルホリノ基、イミダゾリル基、トリアゾリル基、テトラゾリル基、オキサゾリル基、チアゾリル基、ピロリジニル基、ピラゾリル基、イソキサゾリル基、イソチアゾリル基が挙げられる。

R¹は好ましくは水素原子を表す。

R¹、R²およびR³が表すことができるC₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルコキシ基、C₂₋₆アルケニル基およびC₂₋₆アルキニル基は、R¹⁷-(S)m-(好ま

しくは、 $m=0$)により置換されていてもよい。 R^{17} が表すことができる炭素環式基および複素環式基は、好ましくは、飽和または不飽和の5または6員炭素環式基または複素環式基を表す。炭素環式基は、より好ましくは、フェニル基を表す。複素環式基は、より好ましくは、1～4個の窒素原子を含む飽和または不飽和の5員複素環式基、あるいは窒素原子および酸素原子から選択される1～2個の異種原子を含む飽和または不飽和の6員複素環式基を表す。6員複素環式基を構成する異種原子は、より具体的には、1個の窒素原子および1個の酸素原子であるか、あるいは1または2個の窒素原子であることができる。

m が0のとき—(S)— m —は単結合を表す。

R^1 、 R^2 および R^3 が表すことができる置換された C_{1-6} アルコキシ基は、好ましくは、基 $R^{31}-(CH_2)_p-O-$ (R^{31} は、ハロゲン原子、水酸基、 C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} アルコキシ基、 C_{1-4} アルコキシカルボニル基、アミノ基(このアミノ基の1または2の水素原子は、それぞれ、 C_{1-4} アルキル基(この C_{1-4} アルキル基は水酸基または C_{1-4} アルコキシ基により置換されていてもよい)により置換されていてもよい)、基 $R^{15}R^{16}N-C(=O)-O-$ (R^{15} および R^{16} は式(I)で定義された内容と同義である)、または基 $R^{17}-$

(S)— m —(R^{17} は式(I)で定義された内容と同義である)を表し、 p は1～6、好ましくは1～4、の整数を表す)を表す。

R^2 および R^3 は、好ましくは、同一または異なってもよく、 C_{1-6} アルコキシ基を表し、このアルコキシ基は、ハロゲン原子、水酸基、 C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} アルコキシ基、 C_{1-4} アルコキシカルボニル基、アミノ基(このアミノ基の1または2の水素原子は、それぞれ、 C_{1-4} アルキル基(この C_{1-4} アルキル基は水酸基、 C_{1-4} アルコキシ基により置換されていてもよい)により置換されていてもよい)、飽和または不飽和の3～7員炭素環式基または複素環式基により置換されていてもよい。

R^2 および R^3 は、好ましくは、同一または異なってもよく、 $R^{17}-$ (S)— m —により置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ(より好ましくはメトキシまたは $R^{31}-(CH_2)_p-O-$)を表す。

Xは好ましくはCHを表し、Zは好ましくはOを表す。

R^5 、 R^6 、 R^7 、および R^8 は、好ましくは、少なくとも1つが、ハロゲン原

子（より好ましくは、塩素原子またはフッ素原子）、 C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} アルコキシ基、 C_{1-4} アルキルチオ基、トリフルオロメチル基、ニトロ基、またはアミノ基を表し、残りの基が水素原子を表す。

R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 は好ましくはすべて水素原子を表す。

R^5 および R^6 は、好ましくは、同一または異なってもよく、ハロゲン原子（より好ましくは塩素原子またはフッ素原子）、 C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} アルコキシ基、 C_{1-4} アルキルチオ基、トリフルオロメチル基、ニトロ基、またはアミノ基を表し、 R^7 および R^8 が水素原子を表す。

R^6 および R^7 は、好ましくは、同一または異なってもよく、ハロゲン原子（より好ましくは塩素原子またはフッ素原子）、 C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} アルコキシ基、 C_{1-4} アルキルチオ基、トリフルオロメチル基、ニトロ基、またはアミノ基を表し、 R^5 および R^8 が水素原子を表す。

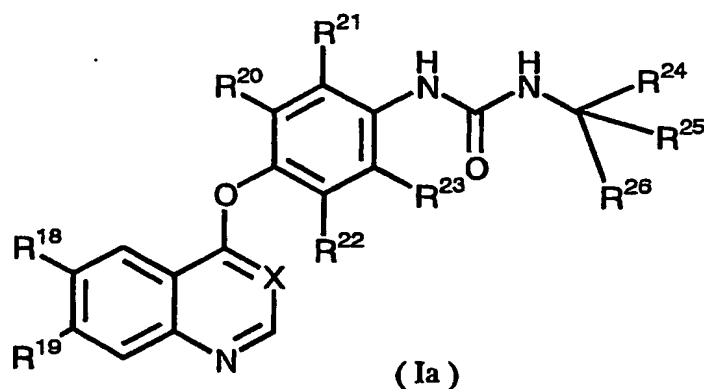
R^9 および R^{10} は好ましくは水素原子を表す。

R^{13} が表すことができる炭素環式基の好ましい例としては、フェニル基およびナフチル基が挙げられる。

R^{13} が表すことができる複素環式基の好ましい例としては、イミダゾリル基、オキサゾリル基、チアゾリル基、ピラゾリル基、イソキサゾリル基、およびイソチアゾリル基が挙げられる。

R^{12} と R^{13} とがそれらが結合している炭素原子と一緒に表すことができる二環式炭素環式基の例としては、1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフチル基およびインダニル基が挙げられる。

式(I)の化合物の好ましい群としては、式(Ia)の化合物群が挙げられる。



(上記式中、

XはCHまたはNを表し、

R^{18} および R^{19} は、同一または異なっているいてもよく、 C_{1-6} アルコキシ基を表し、このアルコキシ基は、ハロゲン原子、水酸基、 C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} アルコキシカルボニル基、アミノ基（このアミノ基の1または2の水素原子は、それぞれ、 C_{1-4} アルキル基（この C_{1-4} アルキル基は水酸基または C_{1-4} アルコキシ基により置換されているいてもよい）により置換されているいてもよい）、または飽和または不飽和の3～7員炭素環式基または複素環式基により置換されているいてもよく、

R^{20} 、 R^{21} 、 R^{22} 、および R^{23} は、同一または異なっているいてもよく、水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} アルコキシ基、 C_{1-4} アルキルチオ基、トリフルオロメチル基、ニトロ基、またはアミノ基を表し、

R^{24} および R^{25} のいずれか一方は水素原子を表し、もう一方は C_{1-4} アルキル基を表し、かつ R^{26} はフェニル基、ナフチル基、イミダゾリル基、オキサゾリル基、チアゾリル基、ピラゾリル基、イソキサゾリル基、またはイソチアゾリル基を表し、これらの基は、ハロゲン原子、 C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} アルコキシ基、 C_{1-4} アルキルチオ基、トリフルオロメチル基、ニトロ基、またはアミノ基（このアミノ基の1または2の水素原子は、それぞれ、 C_{1-4} アルキル基で置換されているいてもよい）により置換されているいてもよく、あるいは、

R^{24} は水素原子を表し、かつ R^{25} と R^{26} とはそれらが結合している炭素原子と一緒にあって1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレンまたはインダンを表す。)

式(I a)において、Xは好ましくはCHを表す。

R^{18} および R^{19} は、好ましくは、同一または異なっているいてもよく、飽和または不飽和の3～7員炭素環式基または複素環式基により置換されているいてもよい C_{1-6} アルコキシ基を表す。

R^{18} および R^{19} は、好ましくは、同一または異なっているいてもよく、 $R^{17}-$ (S)m-により置換されているいてもよい C_{1-6} アルコキシ（より好ましくはメトキシまたは $R^{31}-(CH_2)p-O-$)を表す。

R^{20} 、 R^{21} 、 R^{22} 、および R^{23} は、好ましくは、少なくとも1つがハロゲン

原子（好ましくは、塩素原子またはフッ素原子）、 C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} アルコキシ基、 C_{1-4} アルキルチオ基、トリフルオロメチル基、ニトロ基、またはアミノ基を表す。

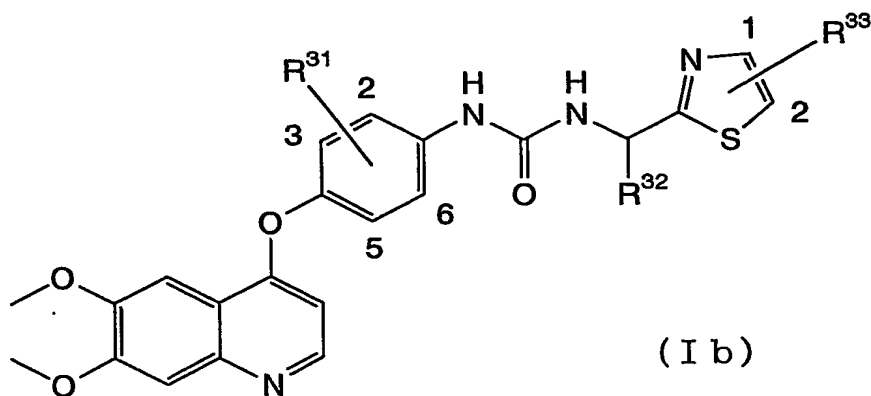
R^{20} および R^{21} は、好ましくは、同一または異なっているがよく、ハロゲン原子（より好ましくは塩素原子またはフッ素原子）、 C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} アルコキシ基、 C_{1-4} アルキルチオ基、トリフルオロメチル基、ニトロ基、またはアミノ基を表し、 R^{22} および R^{23} が水素原子を表す。

R^{21} および R^{22} は、好ましくは、同一または異なっているがよく、ハロゲン原子（より好ましくは塩素原子またはフッ素原子）、 C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} アルコキシ基、 C_{1-4} アルキルチオ基、トリフルオロメチル基、ニトロ基、またはアミノ基を表し、 R^{20} および R^{23} が水素原子を表す。

R^{20} 、 R^{21} 、 R^{22} 、および R^{23} は、好ましくは、すべて水素原子を表す。

R^{26} は好ましくはチアゾリル基または4-フルオロフェニル基を表す。

式（I）の好ましい化合物群としては、式（I b）の化合物が挙げられる。



（上記式中、

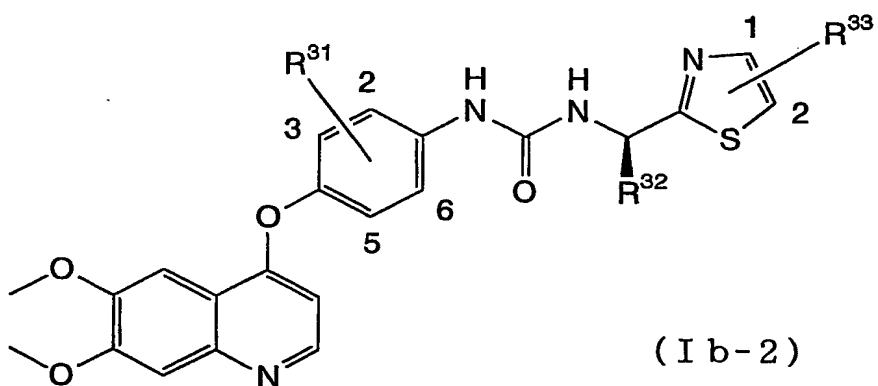
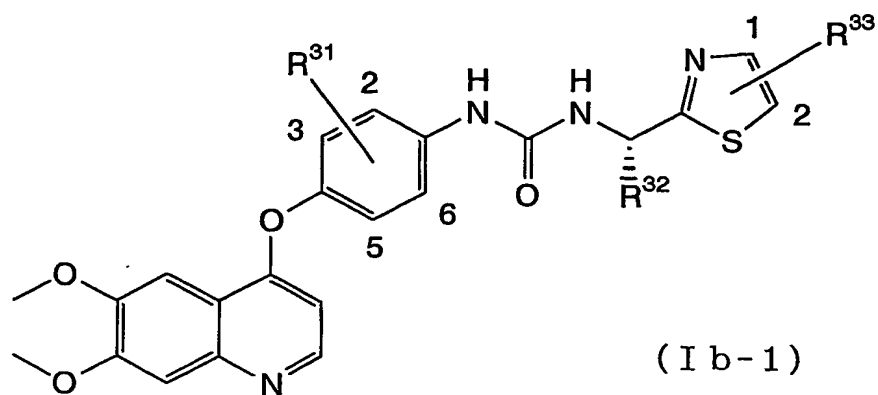
R^{31} は水素原子、2位におけるフッ素原子、3位におけるフッ素原子、2位におけるメトキシ基、3位におけるメトキシ基、または2位および5位におけるメチル基を表し、

R^{32} はメチル基を表し、

R^{33} は水素原子、1位におけるメチル基、2位におけるメチル基、または1位および2位におけるメチル基を表す。）

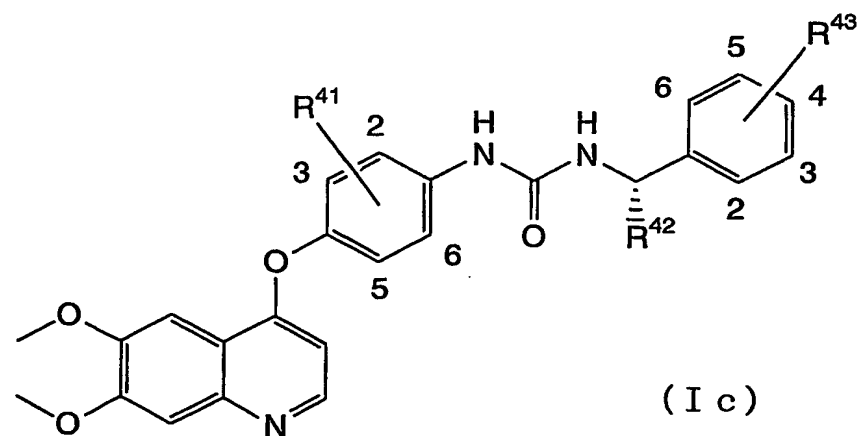
式（I b）は、好ましくは、式（I b-1）および式（I b-2）を表す。

10



(上記式中、 R^{31} 、 R^{32} 、および R^{33} は、式(I b)において定義された内容と同義である。)

式(I)の好ましい化合物群としては、式(I c)の化合物が挙げられる。



(上記式中、

R^{41} は水素原子、2位におけるフッ素原子、3位におけるフッ素原子、2位

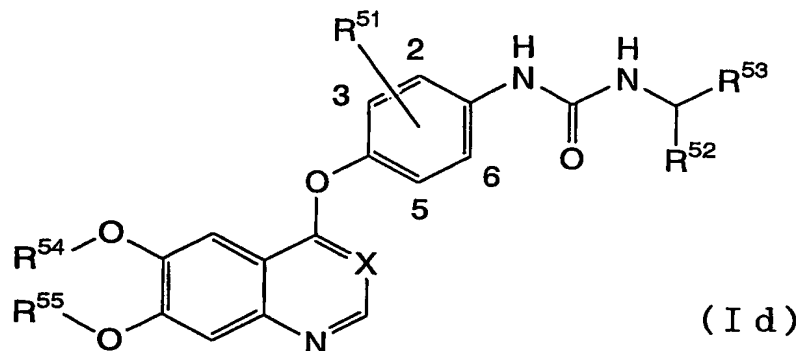
11.

における塩素原子、3位における塩素原子、2位および3位におけるメチル基、2位および5位におけるメチル基、2位におけるメトキシ基、3位におけるメトキシ基、2位におけるメチル基、または2位におけるトリフルオロメチル基を表し、

R^{42} はメチル基を表し、

R^{43} は4位におけるフッ素原子、3位における臭素原子、4位における臭素原子、2位におけるメトキシ基、3位におけるメトキシ基、4位におけるメトキシ基、4位における塩素原子、4位におけるメチル基、または4位におけるニトロ基を表す。）

式(I)の好ましい化合物群としては、式(I d)の化合物が挙げられる。



(上記式中、

XはCHまたはNを表し、

R^{51} は水素原子、2位におけるフッ素原子、3位におけるフッ素原子、2位におけるメトキシ基、3位におけるメトキシ基、または2位および5位におけるメチル基を表し、

R^{52} はメチル基を表し、

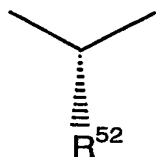
R^{53} はイミダゾリル基、ピラゾリル基、オキサゾリル基、イソキサゾリル基、チアゾリル基、またはイソチアゾリル基（これらの基上の1または2個の水素原子はハロゲン原子または C_{1-4} アルキル基に置換されていてよい）を表し、

R^{54} および R^{55} は、同一または異なってもよく、水素原子または C_{1-8} アルキル基を表し、このアルキル基は、水酸基、ハロゲン原子、 $-OR^{56}$ (R^{56} は C_{1-4} アルキル基を表す)、 $-NR^{57}R^{58}$ (R^{57} および R^{58} は、同一また

は異なってもよく、水素原子または C_{1-4} アルキル基（このアルキル基は水酸基または $-OR^{59}$ （ R^{59} は C_{1-4} アルキル基を表す）により置換されている）を表す）、または飽和または不飽和の 3～7 員炭素環式基または複素環式基（この炭素環式基または複素環式基は、1 または 2 個のハロゲン原子または C_{1-4} アルキル基により置換されている）により置換されている。）

式 (I d) においては、好ましくは、

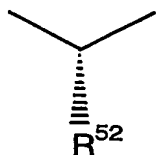
X が CH を表し、 R^{52} が



を表す。

式 (I d) においては、より好ましくは、

X が CH を表し、 R^{52} が

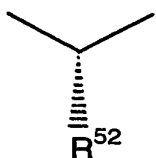


を表し、

R^{54} および R^{55} がメチル基を表す。

式 (I d) においては、より好ましくは、

X が CH を表し、 R^{52} が



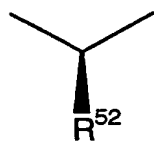
を表し、

R^{54} がメチル基を表し、

R^{55} が飽和または不飽和の 5 または 6 員炭素環式基または複素環式基により置換された C_{1-4} アルキル基を表す。

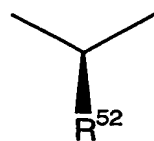
式 (I d) においては、好ましくは、

X が CH を表し、 R^{52} が



を表す。

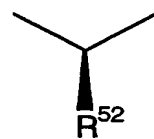
式 (I d) においては、より好ましくは、
X が CH を表し、R⁵² が



を表し、

R⁵⁴ および R⁵⁵ がメチル基を表す。

式 (I d) においては、より好ましくは、
X が CH を表し、R⁵² が



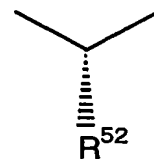
を表し、

R⁵⁴ がメチル基を表し、

R⁵⁵ が飽和または不飽和の 5 または 6 員炭素環式基または複素環式基により
置換された C₁₋₄ アルキル基を表す。

式 (I d) においては、好ましくは、

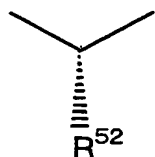
X が N を表し、R⁵² が



を表す。

式 (I d) においては、より好ましくは、

X が N を表し、R⁵² が

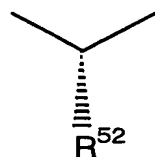


を表し、

R^{54} および R^{55} がメチル基を表す。

式(I d)においては、より好ましくは、

XがNを表し、 R^{52} が



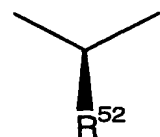
を表し、

R^{54} がメチル基を表し、

R^{55} が飽和または不飽和の5または6員炭素環式基または複素環式基により置換された C_{1-4} アルキル基を表す。

式(I d)においては、好ましくは、

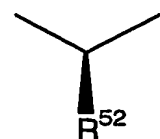
XがNを表し、 R^{52} が



を表す。

式(I d)においては、より好ましくは、

XがNを表し、 R^{52} が

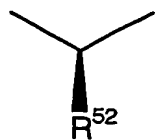


を表し、

R^{54} および R^{55} がメチル基を表す。

式(I d)においては、より好ましくは、

XがNを表し、 R^{52} が

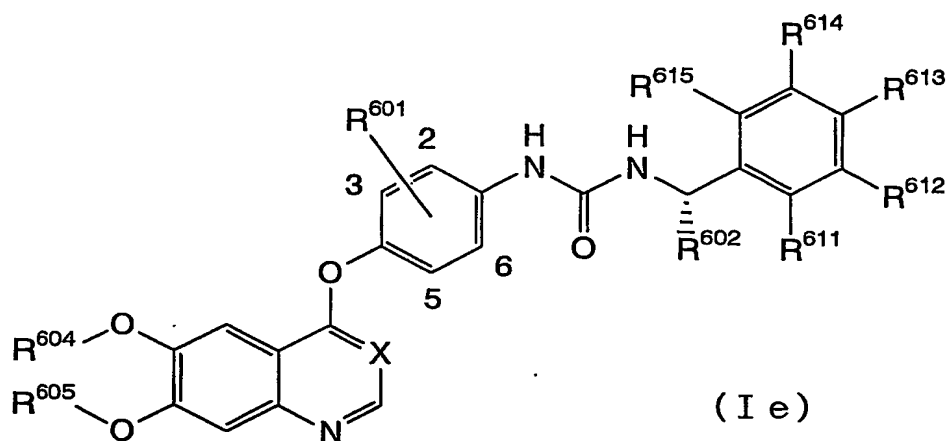


を表し、

R^{54} がメチル基を表し、

R^{55} が飽和または不飽和の5または6員炭素環式基または複素環式基により置換された C_{1-4} アルキル基を表す。

式(I)の好ましい化合物群としては、式(Ie)の化合物が挙げられる。



(上記式中、

R^{601} は水素原子、2位におけるフッ素原子、3位におけるフッ素原子、2位における塩素原子、3位における塩素原子、2位および3位におけるメチル基、2位および5位におけるメチル基、2位におけるメトキシ基、3位におけるメトキシ基、2位におけるメチル基、または2位におけるトリフルオロメチル基を表し、

R^{602} はメチル基を表し、

XがNまたはCHを表し、

R^{604} および R^{605} は、同一または異なっているもよく、水素原子または C_{1-6} アルキル基を表し、このアルキル基は、水酸基、ハロゲン原子、 $-OR^{606}$

(R^{606} は C_{1-4} アルキル基を表す)、 $-NR^{607}R^{608}$ (R^{607} および R^{608} は、同一または異なっているもよく、水素原子または C_{1-4} アルキル基 (このアルキル基は水酸基または $-OR^{609}$ (R^{609} は C_{1-4} アルキル基を表す) により置換

されていてよい)を表す)、または飽和または不飽和の3～7員炭素環式基または複素環式基(この炭素環式基または複素環式基は、1または2個のハロゲン原子または C_{1-4} アルキル基により置換されていてよい)により置換されていてよく、

R^{611} 、 R^{612} 、 R^{613} 、 R^{614} 、および R^{615} は、同一または異なっていてよく、水素原子、水酸基、 C_{1-6} アルキル基、 $-OR^{616}$ (R^{616} は C_{1-4} アルキル基を表す)、ハロゲン原子、ニトロ、または $-NR^{617}R^{618}$ (R^{617} および R^{618} は、同一または異なっていてよく、水素原子または C_{1-4} アルキル基(このアルキル基は水酸基、 $-OR^{619}$ (R^{619} は C_{1-4} アルキル基を表す)、または $-NR^{620}R^{621}$ (R^{620} および R^{621} は同一または異なっていてよく、水素原子または C_{1-4} アルキル基を表す)により置換されていてよい)を表す)を表す。)

式(Ie)の好ましい態様としては、

(1) XがCHを表し、 R^{611} 、 R^{612} 、 R^{613} 、 R^{614} 、および R^{615} のすべてが水素原子を表すか、あるいは R^{611} 、 R^{612} 、 R^{613} 、 R^{614} 、および R^{615} のいずれか一つが水素原子以外の基(好ましくは、 C_{1-6} アルキル基、 $-OR^{616}$ 、ハロゲン原子、またはニトロ)を表し、残りが水素原子を表す化合物、

(2) XがCHを表し、 R^{611} 、 R^{612} 、 R^{613} 、 R^{614} 、および R^{615} のすべてが水素原子を表すか、あるいは R^{611} 、 R^{612} 、 R^{613} 、 R^{614} 、および R^{615} のいずれか一つが水素原子以外の基(好ましくは、 C_{1-6} アルキル基、 $-OR^{616}$ 、ハロゲン原子、またはニトロ)を表し、残りが水素原子を表し、 R^{604} および R^{605} がメチル基を表す化合物、

(3) XがCHを表し、 R^{611} 、 R^{612} 、 R^{613} 、 R^{614} 、および R^{615} のすべてが水素原子を表すか、あるいは R^{611} 、 R^{612} 、 R^{613} 、 R^{614} 、および R^{615} のいずれか一つが水素原子以外の基(好ましくは、 C_{1-6} アルキル基、 $-OR^{616}$ 、ハロゲン原子、またはニトロ)を表し、残りが水素原子を表し、 R^{604} がメチル基を表し、 R^{605} が飽和または不飽和の5または6員炭素環式基または複素環式基により置換された C_{1-4} アルキル基を表す化合物、

(4) XがNを表し、 R^{611} 、 R^{612} 、 R^{613} 、 R^{614} 、および R^{615} のすべてが水素原子を表すか、あるいは R^{611} 、 R^{612} 、 R^{613} 、 R^{614} 、および R^{615}

のいずれか一つが水素原子以外の基（好ましくは、 C_{1-6} アルキル基、 $-OR^{616}$ 、ハロゲン原子、またはニトロ）を表し、残りが水素原子を表す化合物、

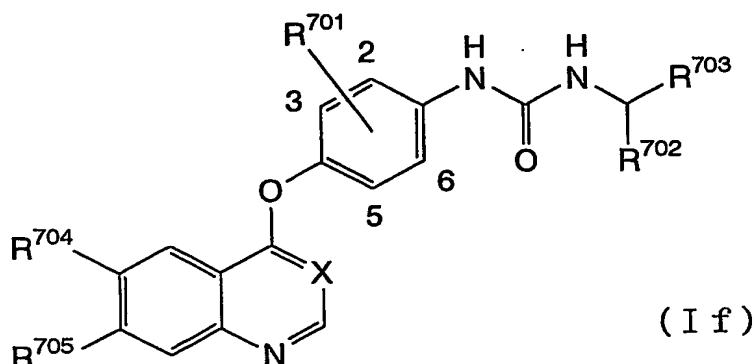
(5) XがNを表し、 R^{611} 、 R^{612} 、 R^{613} 、 R^{614} 、および R^{615} のすべてが水素原子を表すか、あるいは R^{611} 、 R^{612} 、 R^{613} 、 R^{614} 、および R^{615} のいずれか一つが水素原子以外の基（好ましくは、 C_{1-6} アルキル基、 $-OR^{616}$ 、ハロゲン原子、またはニトロ）を表し、残りが水素原子を表し、 R^{604} および R^{605} がメチル基を表す化合物、

(6) XがNを表し、 R^{611} 、 R^{612} 、 R^{613} 、 R^{614} 、および R^{615} のいずれか一つが水素原子以外の基（好ましくは、 C_{1-6} アルキル基、 $-OR^{616}$ 、ハロゲン原子、またはニトロ）を表し、残りが水素原子を表し、 R^{604} がメチル基を表し、 R^{605} が飽和または不飽和の5または6員炭素環式基または複素環式基により置換された C_{1-4} アルキル基を表す化合物が挙げられる。

式(I e)の好ましい態様(1)～(6)のそれぞれにおいて、 R^{611} 、 R^{612} 、 R^{613} 、 R^{614} 、および R^{615} のいずれか一つが水素原子以外の基を表す化合物のより好ましい態様としては、

- R^{611} がメトキシ基を表し、 R^{612} 、 R^{613} 、 R^{614} 、および R^{615} が水素原子を表す化合物、
 - R^{612} が酸素原子またはメトキシ基を表し、 R^{611} 、 R^{613} 、 R^{614} 、および R^{615} が水素原子を表す化合物、および
 - R^{613} が酸素原子、塩素原子、フッ素原子、メチル基、メトキシ基、またはニトロ基を表し、 R^{611} 、 R^{612} 、 R^{614} 、および R^{615} が水素原子を表す化合物
- が挙げられる。

式 (I) の好ましい化合物群としては、式 (I f) の化合物が挙げられる。



XはCHまたはNを表し、

R^{701} は水素原子、2位におけるフッ素原子、3位におけるフッ素原子、2位におけるメトキシ基、3位におけるメトキシ基、または2位および5位におけるメチル基を表し、

R^{702} は C_{1-4} アルキル基を表し、

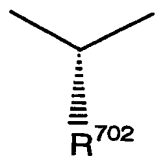
R^{703} はイミダゾリル基、ピラゾリル基、オキサゾリル基、イソキサゾリル基、チアゾリル基、またはイソチアゾリル基（これらの基上の1または2個の水素原子はハロゲン原子または C_{1-4} アルキル基に置換されていてよい）を表し、

R^{704} および R^{705} は、同一または異なっていてよく、水素原子；水酸基；ニトロ基；シアノ基；ハロゲン原子； $-NR^{706}R^{707}$ (R^{706} および R^{707} は、同一または異なっていてよく、水素原子または C_{1-4} アルキル基（このアルキル基は水酸基、 $-OR^{708}$ (R^{708} は C_{1-4} アルキル基を表す)、または $-NR^{709}R^{710}$ (R^{709} および R^{710} は、同一または異なっていてよく、水素原子または C_{1-4} アルキル基を表す) により置換されていてよい) を表す)； $-CONR^{711}R^{712}$ (R^{711} および R^{712} は、同一または異なっていてよく、水素原子または C_{1-4} アルキル基（このアルキル基は水酸基、 $-OR^{713}$ (R^{713} は C_{1-4} アルキル基を表す)、または $-NR^{714}R^{715}$ (R^{714} および R^{715} は、同一または異なっていてよく、水素原子または C_{1-4} アルキル基を表す) により置換されていてよい) を表す)； $-COOR^{716}$ (R^{716} は、水素原子または C_{1-4} アルキル基（このアルキル基は水酸基、 $-OR^{717}$ (R^{717} は C_{1-4} アルキル基を表す)、または $-NR^{718}R^{719}$ (R^{718} および R^{719} は、同一または異なっていてよく、水素原子または C_{1-4} アルキル基を表す) により置換さ

れていてもよい)を表す) ; C_{1-6} アルキル基 ; C_{2-6} アルケニル基 ; C_{2-6} アルキニル基 ; または C_{1-6} アルコキシ基を表し、これらのアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、およびアルコキシ基は、水酸基、ハロゲン原子、 $-OR^{720}$ (R^{720} は C_{1-4} アルキル基を表す)、 $-NR^{721}R^{722}$ (R^{721} および R^{722} は、同一または異なっているもよく、水素原子または C_{1-4} アルキル基 (このアルキル基は水酸基または $-OR^{723}$ (R^{723} は C_{1-4} アルキル基を表す) により置換されていてよい)を表す)、または飽和または不飽和の3~7員炭素環式基または複素環式基 (この炭素環式基または複素環式基は、1または2個のハロゲン原子または C_{1-4} アルキル基により置換されていてよい) により置換されていてよい。)

式 (I f) においては、好ましくは、

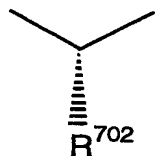
XがCHを表し、 R^{702} が



を表し、より好ましくはこの立体配置で R^{702} がメチル基を表す。

式 (I f) においては、より好ましくは、

XがCHを表し、 R^{702} が

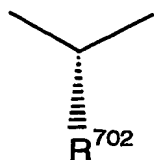


を表し、より好ましくはこの立体配置で R^{702} がメチル基を表し、

R^{704} および R^{705} がメトキシ基を表す。

式 (I f) においては、より好ましくは、

XがCHを表し、 R^{702} が



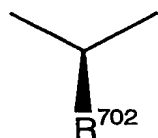
を表し、より好ましくはこの立体配置で R^{702} がメチル基を表し、

R^{704} がメトキシ基を表し、

R^{705} が飽和または不飽和の5または6員炭素環式基または複素環式基により置換された C_{1-4} アルコキシ基を表す。

式(I f)においては、好ましくは、

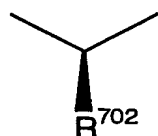
XがCHを表し、 R^{702} が



を表し、より好ましくはこの立体配置で R^{702} がメチル基を表す。

式(I f)においては、より好ましくは、

XがCHを表し、 R^{702} が

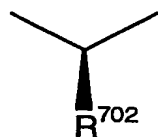


を表し、より好ましくはこの立体配置で R^{702} がメチル基を表し、

R^{704} および R^{705} がメトキシ基を表す。

式(I f)においては、より好ましくは、

XがCHを表し、 R^{702} が

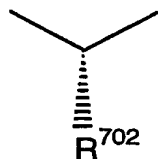


を表し、より好ましくはこの立体配置で R^{702} がメチル基を表し、

R^{704} がメトキシ基を表し、 R^{705} が飽和または不飽和の5または6員炭素環式基または複素環式基により置換された C_{1-4} アルコキシ基を表す。

式(I f)においては、好ましくは、

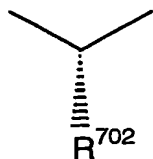
XがNを表し、 R^{702} が



を表し、より好ましくはこの立体配置で R^{702} がメチル基を表す。

式(I f)においては、より好ましくは、

XがNを表し、 R^{702} が

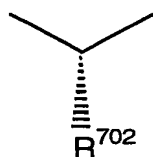


を表し、より好ましくはこの立体配置で R^{702} がメチル基を表し、

R^{704} および R^{705} がメトキシ基を表す。

式(I f)においては、より好ましくは、

XがNを表し、 R^{702} が



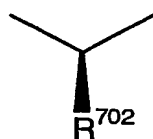
を表し、より好ましくはこの立体配置で R^{702} がメチル基を表し、

R^{704} がメトキシ基を表し、

R^{705} が飽和または不飽和の5または6員炭素環式基または複素環式基により置換された C_{1-4} アルコキシ基を表す。

式(I f)においては、好ましくは、

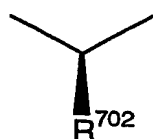
XがNを表し、 R^{702} が



を表し、より好ましくはこの立体配置で R^{702} がメチル基を表す。

式(I f)においては、より好ましくは、

XがNを表し、 R^{702} が

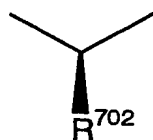


を表し、より好ましくはこの立体配置で R^{702} がメチル基を表し、

R^{704} および R^{706} がメトキシ基を表す。

式(I f)においては、より好ましくは、

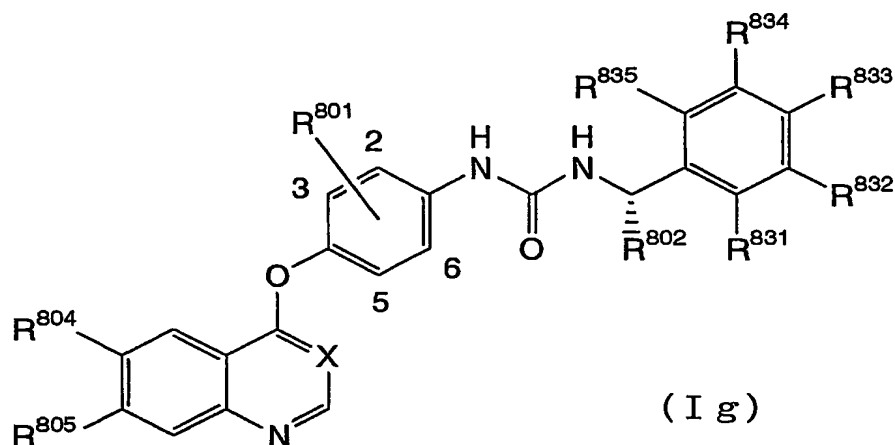
XがNを表し、 R^{702} が



を表し、より好ましくはこの立体配置で R^{702} がメチル基を表し、

R^{704} がメトキシ基を表し、 R^{705} が飽和または不飽和の5または6員炭素環式基または複素環式基により置換された C_{1-4} アルコキシ基を表す。

式(I)の好ましい化合物群としては、式(Ig)の化合物が挙げられる。



(Ig)

XはCHまたはNを表し、

R^{801} は水素原子、2位におけるフッ素原子、3位におけるフッ素原子、2位における塩素原子、3位における塩素原子、2位および3位におけるメチル基、2位および5位におけるメチル基、2位におけるメトキシ基、3位におけるメトキシ基、2位におけるメチル基、または2位におけるトリフルオロメチル基を表し、

R^{802} は C_{1-4} アルキル基を表し、

R^{804} および R^{805} は、同一または異なってもよく、水素原子；水酸基；ニトロ基；シアノ基；ハロゲン原子； $-NR^{806}R^{807}$ (R^{806} および R^{807} は、同一または異なってもよく、水素原子または C_{1-4} アルキル基（このアルキル基は水酸基、 $-OR^{808}$ (R^{808} は C_{1-4} アルキル基を表す)、または $-NR^{809}R^{810}$ (R^{809} および R^{810} は、同一または異なってもよく、水素原子または C_{1-4} アルキル基を表す)により置換されていてもよい)を表す)； $-CONR^{811}R^{812}$ (R^{811} および R^{812} は、同一または異なってもよく、水素原子または C_{1-4} アルキル基（このアルキル基は水酸基、 $-OR^{813}$ (R^{813}

は C_{1-4} アルキル基を表す)、または $-NR^{814}R^{815}$ (R^{814} および R^{815} は、同一または異なっているいてもよく、水素原子または C_{1-4} アルキル基を表す)により置換されているいてもよい)を表す); $-COOR^{816}$ (R^{816} は、水素原子または C_{1-4} アルキル基 (このアルキル基は水酸基、 $-OR^{817}$ (R^{817} は C_{1-4} アルキル基を表す)、または $-NR^{818}R^{819}$ (R^{818} および R^{819} は、同一または異なっているいてもよく、水素原子または C_{1-4} アルキル基を表す)により置換されているいてもよい)を表す); C_{1-6} アルキル基; C_{2-6} アルケニル基; C_{2-6} アルキニル基; または C_{1-6} アルコキシ基を表し、これらのアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、およびアルコキシ基は、水酸基、ハロゲン原子、 $-OR^{820}$ (R^{820} は C_{1-4} アルキル基を表す)、 $-NR^{821}R^{822}$ (R^{821} および R^{822} は、同一または異なっているいてもよく、水素原子または C_{1-4} アルキル基 (このアルキル基は水酸基または $-OR^{823}$ (R^{823} は C_{1-4} アルキル基を表す)により置換されているいてもよい)を表す)、または飽和または不飽和の3~7員炭素環式基または複素環式基 (この炭素環式基または複素環式基は、1または2個のハロゲン原子または C_{1-4} アルキル基により置換されているいてもよい)により置換されているいてもよく、

R^{831} 、 R^{832} 、 R^{833} 、 R^{834} 、および R^{835} は、同一または異なっているいてもよく、水素原子、水酸基、 C_{1-6} アルキル基、 $-OR^{836}$ (R^{836} は C_{1-4} アルキル基を表す)、ハロゲン原子、ニトロ、または $-NR^{837}R^{838}$ (R^{837} および R^{838} は、同一または異なっているいてもよく、水素原子または C_{1-4} アルキル基 (このアルキル基は水酸基、 $-OR^{839}$ (R^{839} は C_{1-4} アルキル基を表す)、または $-NR^{840}R^{841}$ (R^{840} および R^{841} は同一または異なっているいてもよく、水素原子または C_{1-4} アルキル基を表す)により置換されているいてもよい)を表す)を表す。)

式(I g)の好ましい態様としては、

- (1) XがCHを表し、 R^{831} 、 R^{832} 、 R^{833} 、 R^{834} 、および R^{835} のすべてが水素原子を表すか、あるいは R^{831} 、 R^{832} 、 R^{833} 、 R^{834} 、および R^{835} のいずれか一つが水素原子以外の基 (好ましくは、 C_{1-6} アルキル基、 $-OR^{836}$ 、ハロゲン原子、またはニトロ)を表し、残りが水素原子を表す化合物、
- (2) XがCHを表し、 R^{831} 、 R^{832} 、 R^{833} 、 R^{834} 、および R^{835} のすべ

てが水素原子を表すか、あるいは R^{831} 、 R^{832} 、 R^{833} 、 R^{834} 、および R^{835} のいずれか一つが水素原子以外の基（好ましくは、 C_{1-6} アルキル基、 $-OR^{836}$ 、ハロゲン原子、またはニトロ）を表し、残りが水素原子を表し、 R^{804} および R^{805} がメトキシ基を表す化合物、

(3) XがCHを表し、 R^{831} 、 R^{832} 、 R^{833} 、 R^{834} 、および R^{835} のすべてが水素原子を表すか、あるいは R^{831} 、 R^{832} 、 R^{833} 、 R^{834} 、および R^{835} のいずれか一つが水素原子以外の基（好ましくは、 C_{1-6} アルキル基、 $-OR^{836}$ 、ハロゲン原子、またはニトロ）を表し、残りが水素原子を表し、 R^{804} がメトキシ基を表し、 R^{805} が飽和または不飽和の5または6員炭素環式基または複素環式基により置換された C_{1-4} アルコキシ基を表す化合物、

(4) XがCHを表し、 R^{802} がメチル基を表し、 R^{831} 、 R^{832} 、 R^{833} 、 R^{834} 、および R^{835} のすべてが水素原子を表すか、あるいは R^{831} 、 R^{832} 、 R^{833} 、 R^{834} 、および R^{835} のいずれか一つが水素原子以外の基（好ましくは、 C_{1-6} アルキル基、 $-OR^{836}$ 、ハロゲン原子、またはニトロ）を表し、残りが水素原子を表す化合物、

(5) XがCHを表し、 R^{831} 、 R^{832} 、 R^{833} 、 R^{834} 、および R^{835} のすべてが水素原子を表すか、あるいは R^{831} 、 R^{832} 、 R^{833} 、 R^{834} 、および R^{835} のいずれか一つが水素原子以外の基（好ましくは、 C_{1-6} アルキル基、 $-OR^{836}$ 、ハロゲン原子、またはニトロ）を表し、残りが水素原子を表し、 R^{804} および R^{805} がメトキシ基を表す化合物、

(6) XがCHを表し、 R^{831} 、 R^{832} 、 R^{833} 、 R^{834} 、および R^{835} のすべてが水素原子を表すか、あるいは R^{831} 、 R^{832} 、 R^{833} 、 R^{834} 、および R^{835} のいずれか一つが水素原子以外の基（好ましくは、 C_{1-6} アルキル基、 $-OR^{836}$ 、ハロゲン原子、またはニトロ）を表し、残りが水素原子を表し、 R^{804} がメトキシ基を表し、 R^{805} が飽和または不飽和の5または6員炭素環式基または複素環式基により置換された C_{1-4} アルコキシ基を表す化合物、

(7) XがNを表し、 R^{831} 、 R^{832} 、 R^{833} 、 R^{834} 、および R^{835} のすべてが水素原子を表すか、あるいは R^{831} 、 R^{832} 、 R^{833} 、 R^{834} 、および R^{835} のいずれか一つが水素原子以外の基（好ましくは、 C_{1-6} アルキル基、 $-OR^{836}$ 、ハロゲン原子、またはニトロ）を表し、残りが水素原子を表す化合物、

(8) XがNを表し、 R^{831} 、 R^{832} 、 R^{833} 、 R^{834} 、および R^{835} のすべてが水素原子を表すか、あるいは R^{831} 、 R^{832} 、 R^{833} 、 R^{834} 、および R^{835} のいずれか一つが水素原子以外の基（好ましくは、 C_{1-6} アルキル基、 $-OR^{836}$ 、ハロゲン原子、またはニトロ）を表し、残りが水素原子を表し、 R^{804} および R^{805} がメトキシ基を表す化合物、

(9) XがNを表し、 R^{831} 、 R^{832} 、 R^{833} 、 R^{834} 、および R^{835} のすべてが水素原子を表すか、あるいは R^{831} 、 R^{832} 、 R^{833} 、 R^{834} 、および R^{835} のいずれか一つが水素原子以外の基（好ましくは、 C_{1-6} アルキル基、 $-OR^{836}$ 、ハロゲン原子、またはニトロ）を表し、残りが水素原子を表し、 R^{804} がメトキシ基を表し、 R^{805} が飽和または不飽和の5または6員炭素環式基または複素環式基により置換された C_{1-4} アルコキシ基を表す化合物、

(10) XがNを表し、 R^{802} がメチル基を表し、 R^{831} 、 R^{832} 、 R^{833} 、 R^{834} 、および R^{835} のすべてが水素原子を表すか、あるいは R^{831} 、 R^{832} 、 R^{833} 、 R^{834} 、および R^{835} のいずれか一つが水素原子以外の基（好ましくは、 C_{1-6} アルキル基、 $-OR^{836}$ 、ハロゲン原子、またはニトロ）を表し、残りが水素原子を表す化合物、

(11) XがNを表し、 R^{831} 、 R^{832} 、 R^{833} 、 R^{834} 、および R^{835} のすべてが水素原子を表すか、あるいは R^{831} 、 R^{832} 、 R^{833} 、 R^{834} 、および R^{835} のいずれか一つが水素原子以外の基（好ましくは、 C_{1-6} アルキル基、 $-OR^{836}$ 、ハロゲン原子、またはニトロ）を表し、残りが水素原子を表し、 R^{804} および R^{805} がメトキシ基を表す化合物、

(12) XがNを表し、 R^{831} 、 R^{832} 、 R^{833} 、 R^{834} 、および R^{835} のすべてが水素原子を表すか、あるいは R^{831} 、 R^{832} 、 R^{833} 、 R^{834} 、および R^{835} のいずれか一つが水素原子以外の基（好ましくは、 C_{1-6} アルキル基、 $-OR^{836}$ 、ハロゲン原子、またはニトロ）を表し、残りが水素原子を表し、 R^{804} がメトキシ基を表し、 R^{805} が飽和または不飽和の5または6員炭素環式基または複素環式基により置換された C_{1-4} アルコキシ基を表す化合物が挙げられる。

式(I g)の好ましい態様(1)～(12)のそれぞれにおいて、 R^{831} 、 R^{832} 、 R^{833} 、 R^{834} 、および R^{835} のいずれか一つが水素原子以外の基を表す化合物のより好ましい態様としては、

- R^{831} がメトキシ基を表し、 R^{832} 、 R^{833} 、 R^{834} 、および R^{835} が水素原子を表す化合物、
 - R^{832} が臭素原子またはメトキシ基を表し、 R^{831} 、 R^{833} 、 R^{834} 、および R^{835} が水素原子を表す化合物、および
 - R^{833} が臭素原子、塩素原子、フッ素原子、メチル基、メトキシ基、またはニトロ基を表し、 R^{831} 、 R^{832} 、 R^{834} 、および R^{835} が水素原子を表す化合物
- が挙げられる。

本発明による化合物の好ましい例としては、実施例1～38および41～105に記載の化合物が挙げられる。

本発明による化合物のより好ましい例としては、下記の化合物が挙げられる：

(16) $N - \{4 - [(6, 7\text{-ジメトキシ}-4\text{-キノリル}) \text{オキシ}] - 2\text{-メトキシフェニル}\} - N' - [1 - (4\text{-フルオロフェニル}) \text{エチル}] \text{ウレア}$ 、

(17) $N - \{4 - [(6, 7\text{-ジメトキシ}-4\text{-キノリル}) \text{オキシ}] - 2\text{-メトキシフェニル}\} - N' - [(1S) - 1 - (4\text{-フルオロフェニル}) \text{エチル}] \text{ウレア}$ 、

(18) $N - \{4 - [(6, 7\text{-ジメトキシ}-4\text{-キノリル}) \text{オキシ}] - 2\text{-メトキシフェニル}\} - N' - [(1R) - 1 - (4\text{-フルオロフェニル}) \text{エチル}] \text{ウレア}$ 、

(74) $N - \{4 - [(6, 7\text{-ジメトキシ}-4\text{-キノリル}) \text{オキシ}] - 2\text{-メトキシフェニル}\} - N' - [1 - (1, 3\text{-チアゾール}-2\text{-イル}) \text{エチル}] \text{ウレア}$ 、

(75) $N - \{4 - [(6, 7\text{-ジメトキシ}-4\text{-キノリル}) \text{オキシ}] - 2\text{-メトキシフェニル}\} - N' - [(1S) - 1 - (1, 3\text{-チアゾール}-2\text{-イル}) \text{エチル}] \text{ウレア}$ 、および

(76) $N - \{4 - [(6, 7\text{-ジメトキシ}-4\text{-キノリル}) \text{オキシ}] - 2\text{-メトキシフェニル}\} - N' - [(1R) - 1 - (1, 3\text{-チアゾール}-2\text{-イル}) \text{エチル}] \text{ウレア}$ 。

本発明による化合物はその薬学上許容される塩とすることができる。塩の好ましい例としては、ナトリウム塩、カリウム塩またはカルシウム塩のようなアルカ

リ金属またはアルカリ土類金属塩；フッ化水素酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩などのハロゲン化水素酸塩；硝酸塩、過塩素酸塩、硫酸塩、リン酸塩などの無機酸塩；メタンスルホン酸塩、トリフルオロメタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩などの低級アルキルスルホン酸塩；ベンゼンスルホン酸塩、p-ートルエンスルホン酸塩などのアリールスルホン酸塩；フマル酸、コハク酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、シュウ酸塩、マレイン酸塩、酢酸塩、リンゴ酸塩、乳酸塩、アスコルビン酸塩などの有機酸塩；およびグリシン酸塩、フェニルアラニン酸塩、グルタミン酸塩、アスパラギン酸塩などのアミノ酸塩が挙げられる。

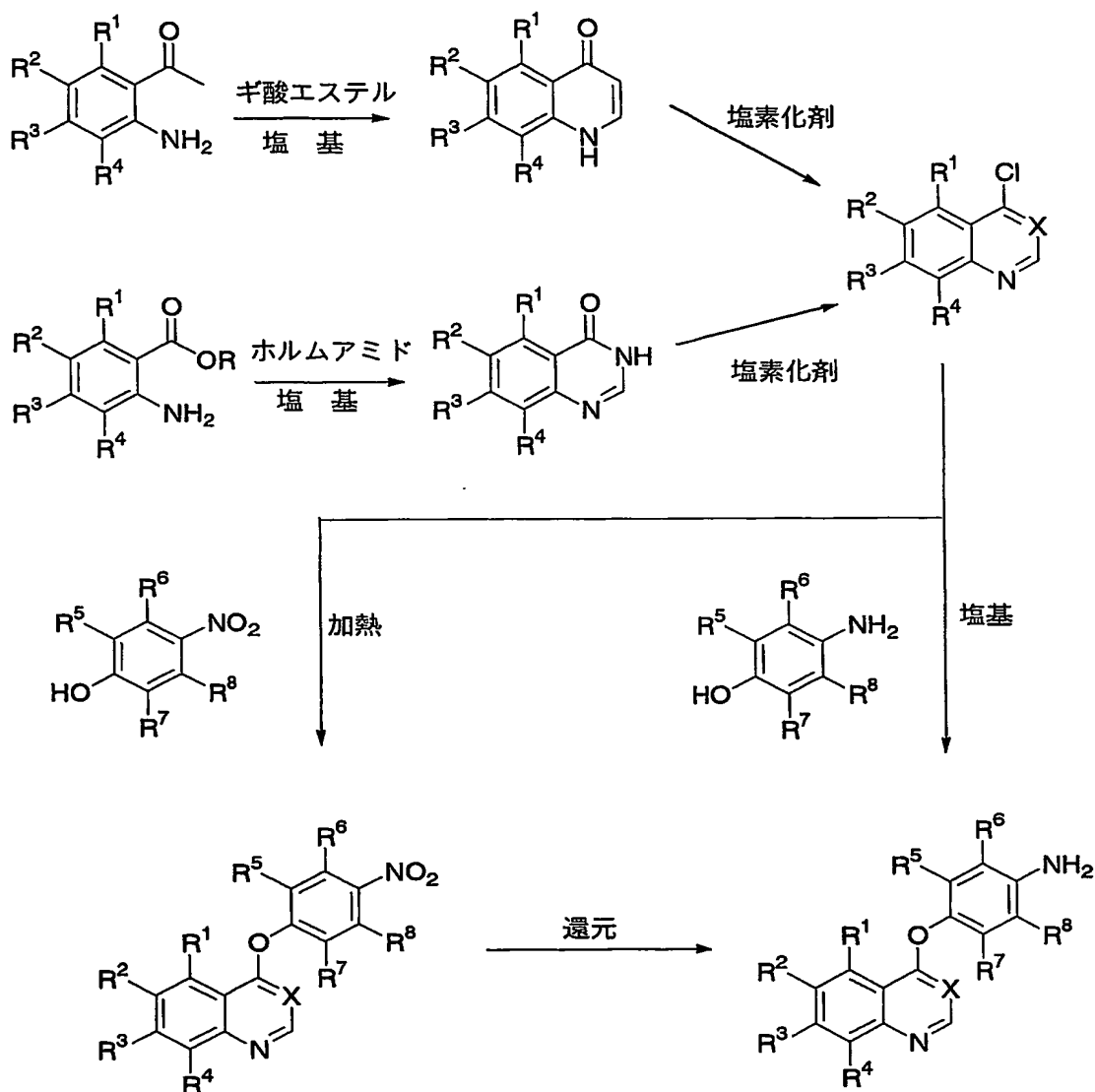
本発明による化合物の薬学上許容されうる溶媒和物としては水和物、アルコール和物（例えば、エタノール和物）、エーテル和物が挙げられる。

本発明による化合物には、鏡像異性配置を形成する 1 またはそれ以上の鏡像異性炭素原子が存在しうる。本発明による化合物にはすべての鏡像異性体が含まれる。

化合物の製造

本発明の化合物は、例えば、スキーム 1、スキーム 2、スキーム 3、およびスキーム 4 に従って製造できる。

スキーム 1



(上記式中、RはC₁₋₆アルキル基等を表し、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、およびXは式(I)で定義された内容と同義である。)

本発明による化合物の合成に必要な出発物質は市販されているか、または常法によって容易に製造できる。例えば、4-クロロキノリン誘導体は Org.Synth.Col.Vol.3,272(1955),Acta Chim. Hung.,112,241(1983)、または、WO 98/47873などに記載されるような慣用的手段によって合成することができる。

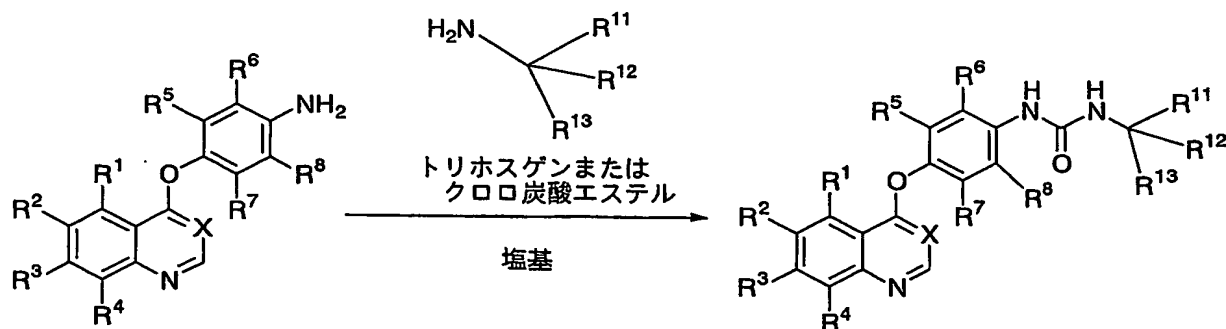
あるいは、4-クロロキナゾリン誘導体は、まず、(1)安息香酸エステルを

ホルムアミドと反応させてキナゾロン誘導体を得、ついで(2)トルエンまたはスルホランを溶媒として使用してオキシ塩化リンの存在下、4-キナゾロン誘導体を加熱することにより製造できる。キナゾロン誘導体は、安息香酸エステル、ナトリウムメトキシドおよびホルムアミドをN,N-ジメチルホルムアミドやメタノールのような溶媒の存在下で反応させることにより合成することができる。

つぎに、適当な溶媒中あるいは無溶媒中において、ニトロフェノールに対し4-クロロキノリン誘導体あるいは相当するキナゾリン誘導体を作用させ、4-(ニトロフェノキシ)キノリン誘導体あるいは相当するキナゾリン誘導体を合成した後、適当な溶媒(例えば、N,N-ジメチルホルムアミド)中、触媒(例えば、水酸化パラジウム-炭素、パラジウム-炭素)の存在下、水素雰囲気下において攪拌すると4-(アミノフェノキシ)キノリン誘導体あるいは相当するキナゾリン誘導体を得られる。あるいはまた、アミノフェノールに対し、塩基(例えば、水素化ナトリウム)の存在下、4-クロロキノリン誘導体あるいは相当するキナゾリン誘導体を反応させると4-(アミノフェノキシ)キノリン誘導体あるいは相当するキナゾリン誘導体を得られる。

あるいは、4-(アミノフェノキシ)キナゾリン誘導体は、アミノフェノールを水酸化ナトリウム水溶液に溶解し、有機溶媒に溶解した4-クロロキナゾリン誘導体と相関移動触媒(例えば、テトラ-n-ブチルアンモニウムブロミド)の存在下、または触媒なしで、2相系反応させることによって製造できる。

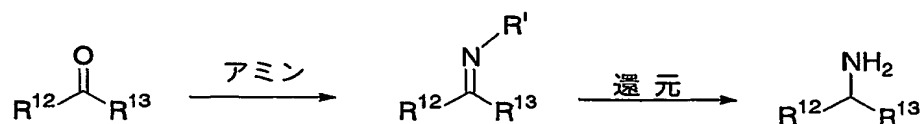
スキーム2



(上記式中、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R¹¹、R¹²、R¹³、およびXは式(I)で定義された内容と同義である。)

R^9 および／または R^{10} が水素原子であるウレア誘導体は、スキーム1において得られた4-(アミノフェノキシ)キノリン誘導体あるいは相当するキナゾリン誘導体に、公知の方法に従って、塩基（例えば、トリエチルアミン）の存在下、トリホスゲンあるいはクロロ炭酸エステル添加後に適当なアミン誘導体（ $R^{11}R^{12}R^{13}CNH_2$ ）を作用させることにより製造できる（スキーム2）。

スキーム3

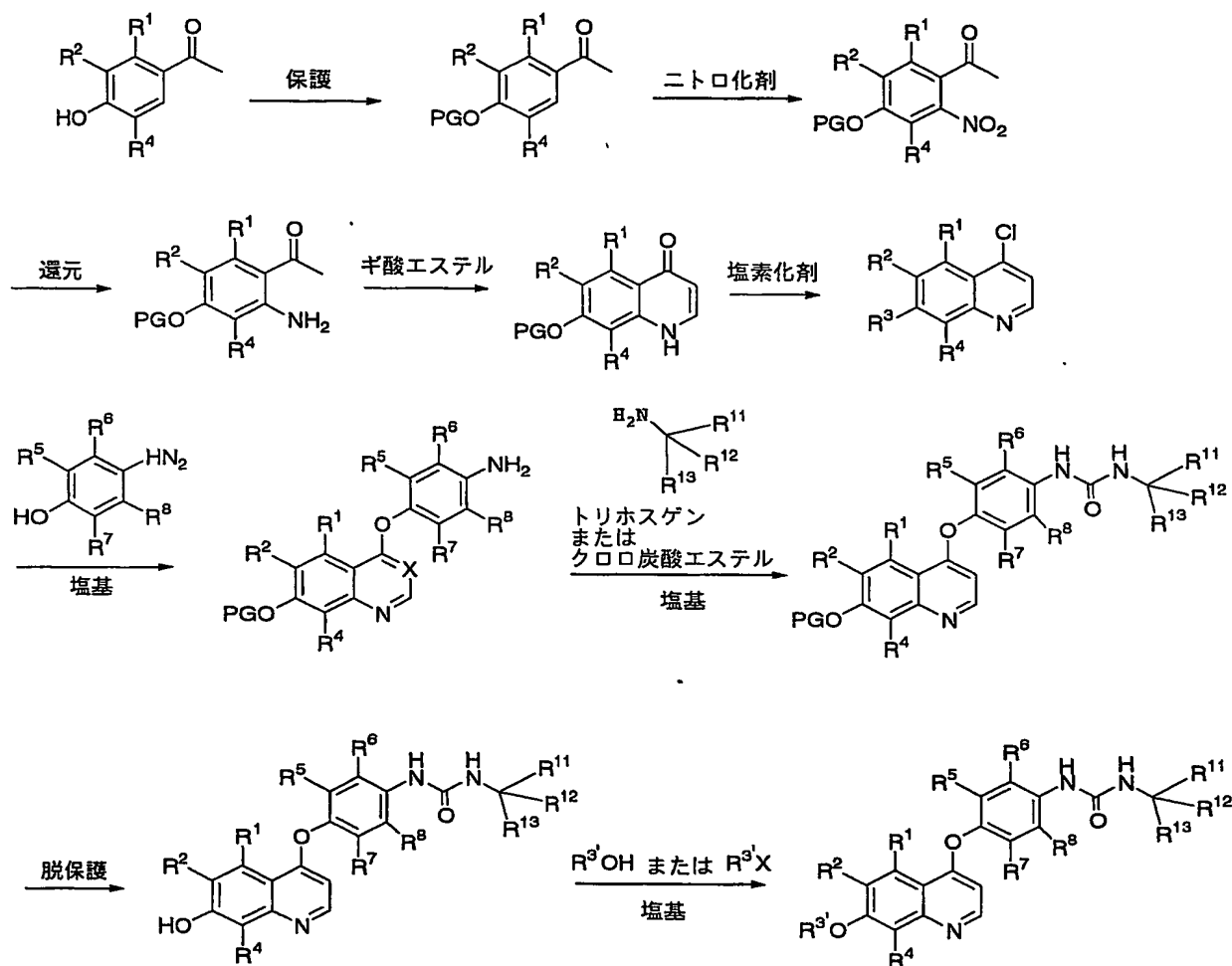


（上記式中、 R' は水酸基、 C_{1-4} アルキル基等を表し、 R^{12} 、 R^{13} 、およびXは式（I）で定義された内容と同義である。）

アミン誘導体（ $R^{11}R^{12}R^{13}CNH_2$ ）は、例えば、市販のアシル化されたアリール化合物あるいはヘテロアリール化合物に適当な1級アミン（例えば、ヒドロキシアミンなど）を作用させイミン誘導体に変換した後、これを適当な還元剤（例えば、亜鉛）を用いて処理することにより目的のアミン誘導体が製造できる（スキーム3）。

R^9 および R^{10} は、 R^9 および／または R^{10} が水素原子であるウレア誘導体に塩基（例えば、水素化ナトリウム）存在下、適当なアルキル化剤（ R^9Hal または $R^{10}Hal$ ；Halはハロゲン原子を表す）を作用させることによって導入できる。

スキーム 4



（上記式中、PGは水酸基の保護を表し、 $R^{3'}$ は C_{1-6} アルキル基（このアルキルは R^3 が表すアルコキシ基の置換基と同じ基により置換されていてもよい）を表し、 $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^{11}, R^{12}$ 、および R^{13} は式（I）で定義された内容と同義である。）

キノリン環の7位に特定の置換基を有する誘導体は、例えば、スキーム4にしたがって製造できる。

まず、市販の4'-ヒドロキシアセトフェノン誘導体に対し適当な置換基（例えば、ベンジル基）を作用させ水酸基を保護した後、ニトロ化剤（例えば、硝酸-酢酸）を作用させることによってニトロ基を導入できる。

次に、ニトロ基を還元しアミノ基とした後、塩基の存在下ギ酸エステルを作用

させてキノロンを生成させ、ついで塩素化剤（例えば、オキシ塩化リン）を作用させることにより4-クロロキノリン誘導体を製造できる。

アミノフェノールに対し塩基（例えば、水素化ナトリウム）の存在下、得られた4-クロロキノリン誘導体を作用させると4-（アミノフェノキシ）キノリン誘導体を得られる。次いで、公知の方法に従って、塩基（例えば、トリエチルアミン）の存在下、トリホスゲンあるいはクロロ炭酸エステル添加後に適当なアミン誘導体（ $R^{11}R^{12}R^{13}CNH_2$ ）を作用させることによりウレア誘導体を製造できる。

キノリン環の7位水酸基の保護基（PG）を除去し、塩基の存在下、ハロゲン化アルキルを作用させることにより、あるいはアルコール誘導体を公知の方法（例えば、光延反応）を用いて処理することにより、キノリン環の7位にアルコキシ基を有する本願の化合物を製造できる。

置換反応に用いるハロゲン化アルキルは市販されているか、あるいは、*J. Am. Chem. Soc.*, 1945, 67, 736. 等に記載の方法にしたがって製造できる。

置換反応に用いるアルコール誘導体は市販されているか、あるいは *J. Antibiot.* (1993), 46(1), 177, *Ann. Pharm. Fr.* 1997, 35, 503 等に記載の方法にしたがって製造できる。

キノリン環の6位に特定の置換基を有する誘導体は、出発物質として3'-ヒドロキシアセトフェノン誘導体を用い、スキーム4と同様の方法により製造できる。

キナゾリン環の7位に特定の置換基を有する誘導体は、出発物質として4-ヒドロキシ安息香酸エステル誘導体を用い、ギ酸エステルに代わりホルムアミドを用いることにより、スキーム4と同様の方法により製造できる。

キナゾリン環の6位に特定の置換基を有する誘導体は、出発物質として3-ヒドロキシ安息香酸エステル誘導体を用い、ギ酸エステルに代わりホルムアミドを用いることにより、スキーム4と同様の方法により製造できる。

ZがSである式（I）の化合物は、スキーム1において、適当な溶媒（例えば、クロロベンゼン）中、アミノチオフェノール誘導体に対し4-クロロキノリン誘導体あるいは相当するキナゾリン誘導体を作用させることにより4-（キノリルスルファニル）アニリン誘導体あるいは4-（キナゾリニルスルファニル）アニ

リン誘導体を得、次いでスキーム 2 に従ってアミン誘導体を反応させることにより得ることができる。

化合物の用途／医薬組成物

骨は骨吸収と骨形成を繰り返しながら維持されている組織であり、骨吸収機能を担っている細胞が破骨細胞である。生体内における破骨細胞の分化を促進する因子には様々な因子が知られている。代表的な例として近年破骨細胞の分化誘導因子として同定された RANKL が挙げられる。RANKL はインビトロにおいて脾臓細胞および骨髄細胞から破骨細胞の分化を誘導するが、その際にマクロファージコロニー刺激因子 (macrophage colony stimulating factor; 以下「M-CSF」という) の存在は必須である。一方、正常な M-CSF が産生されない動物である op/op マウスが破骨細胞を欠失することにより大理石骨病を呈すること (Yoshida H, et al., Nature, 345, 442-444 (1990) "The Murine Mutation Osteopetrosis is in the Coding Region of the Macrophage Colony Stimulating Factor Gene")、このマウスに活性型 M-CSF を投与することにより大理石骨病が治癒することから、生体内において M-CSF が必須であることは明らかである。破骨細胞は骨組織の維持において骨吸収を担う重要な細胞である反面、乳癌および前立腺癌および肺癌などの悪性腫瘍の骨転移、多発性骨髄腫、骨粗鬆症、ベーチェット病、慢性関節リウマチ等の疾患においては骨組織内における破骨細胞の骨吸収亢進が病状の悪化の要因となっている。このため、破骨細胞の分化を抑制しその数を減少させることによりこれらの病態および骨転移に伴う癌性疼痛を改善できる。破骨細胞は血液細胞である monocytic 系の細胞に由来し、その前駆細胞においては M-CSF 受容体 (以下「c-fms」とする) を介して破骨細胞分化を促進するシグナルが伝達される。c-fms は受容体チロシンキナーゼであり、M-CSF が結合することで受容体上のチロシンキナーゼが活性化することが知られている。受容体チロシンキナーゼは受容体自身の自己リン酸化によりシグナルを伝達する。したがって c-fms の自己リン酸化を抑制することにより破骨細胞への分化誘導を阻害することができ、その結果生体内の破骨細胞の数を減少させることが可能である。

本発明による化合物は、インビトロにおいてマウス c-fms を安定に発現するマクロファージ様細胞株 BAC-1.2F5 を M-CSF で刺激したときに起

こるマウス c-fms の細胞内領域の自己リン酸化活性を阻害した（薬理試験例 1 参照）。

本発明による化合物はまた、インビトロにおいて BAC-1.2F5 の MCSF 依存的細胞増殖を濃度依存的に抑制した（薬理試験例 2 参照）。

本発明による化合物は更に、インビトロにおいて破骨細胞の分化を濃度依存的に抑制した（薬理試験例 3 参照）。

本発明による化合物は、ヌードマウス骨転移モデルおよびヌードラット骨転移モデルにおいて、メラノーマの骨転移に伴う骨吸収面積の拡大を抑制した（薬理試験例 4 および 5 参照）。

本発明における化合物はまた、ラット骨粗鬆モデルにおいて、破骨細胞の分化を抑制した（薬理試験例 6 参照）。

従って、本発明による化合物は、M-CSF 受容体自己リン酸化の阻害が治療上有効である疾患の治療および予防に用いることができる。

M-CSF 受容体自己リン酸化の阻害が治療上有効である疾患としては、乳癌、前立腺癌、および肺癌などの悪性腫瘍の骨転移；多発性骨髄腫；骨粗鬆症；ペーチェット病；および慢性関節リウマチが挙げられる。

本発明による化合物は、経口および非経口（例えば、静脈内投与、筋肉内投与、皮下投与、直腸投与、経皮投与）のいずれかの投与経路で、ヒトおよびヒト以外の動物に投与することができる。したがって、本発明による化合物を有効成分とする医薬組成物は、投与経路に応じた適当な剤型に処方される。

具体的には、経口剤としては、錠剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤、シロップ剤などが挙げられ、非経口剤としては、注射剤、座剤、テープ剤、軟膏剤などが挙げられる。

これらの各種製剤は、通常用いられている賦形剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤、着色剤、希釈剤などを用いて常法により製造することができる。

賦形剤としては、例えば、乳糖、ブドウ糖、コーンスターチ、ソルビット、結晶セルロースなどが、崩壊剤としては、例えば、デンプン、アルギン酸ナトリウム、ゼラチン末、炭酸カルシウム、クエン酸カルシウム、デキストリンなどが、結合剤としては例えばジメチルセルロース、ポリビニルアルコール、ポリビニルエーテル、メチルセルロース、エチルセルロース、アラビアゴム、ゼラチン、ヒ

ドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドンなどが、滑沢剤としては、例えば、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ポリエチレングリコール、硬化植物油などがそれぞれ挙げられる。

また、上記注射剤は、必要により緩衝剤、pH調整剤、安定化剤、等張化剤、保存剤などを添加して製造することができる。

本発明による医薬組成物中、本発明による化合物の含有量は、その剤型に応じて異なるが、通常全組成物中0.5～50重量%、好ましくは、1～20重量%である。

投与量は患者の年齢、体重、性別、疾患の相違、症状の程度などを考慮して、個々の場合に依じて適宜決定されるが、例えば0.01～100mg/kg、好ましくは、0.1～50mg/kgの範囲であり、これを1日1回または数回に分けて投与する。

本発明による化合物は他の医薬と組み合わせて投与することができる。投与は、同時にあるいは経時的にすることができる。例えば、対象疾患が乳癌および前立腺癌および肺癌などの悪性腫瘍の骨転移、多発性骨髄腫など悪性腫瘍に起因する溶骨の場合、本発明による化合物を破骨細胞の前駆細胞に作用させることにより破骨細胞を減少させることで骨破壊を抑制し、次いで抗癌剤を投与することにより悪性腫瘍の骨内での増殖を効率的に抑制されうると考えられる。抗癌剤の種類や投与間隔等は癌の種類や患者の状態に依存して決定できる。悪性腫瘍以外の疾患も同様に治療できる。

本発明によれば、本発明による化合物と破骨細胞前駆細胞との接触は、例えば、全身投与（静脈内投与、経口投与等）、局所投与（経皮投与、関節内投与等）、キャリアーを用いる薬物ターゲティング（リボソーム、リピッドマイクロスフェア、高分子化医薬等）により実施できる。

本発明によれば、M-CSF受容体自己リン酸化の阻害が治療上有効である疾患の治療および予防用薬剤の製造のための、本発明による化合物の使用が提供される。

本発明によれば、治療上または予防上の有効量の本発明による化合物を、薬学上許容される担体とともに哺乳類に投与することを含んでなる、M-CSF受容体自己リン酸化の阻害が治療上有効である疾患の治療および予防法が提供される。

c-fmsの選択的阻害

本発明によれば、KDRよりもc-fmsを選択的に阻害する化合物が提供される（薬理試験例7参照）。このような化合物群としては、式（Ib）、式（Ic）、式（Id）、式（Ie）、式（If）、および式（Ig）の化合物が挙げられ、特に実施例17、74、75、および76の化合物が挙げられる。

チロシンキナーゼドメインを含むタンパク質は生体内のシグナル伝達等の大変重要な役割を演じており、また非常に多くの種類が存在することも知られている。一般に、薬剤が標的部位に「選択的」に作用することで副作用は抑制されと考えられることから、本発明による化合物の標的であるM-CSF受容体（c-fms）チロシンキナーゼに選択的に作用する阻害剤を使用すれば副作用も減少すると考えられる。

c-fmsに加えて、チロシンキナーゼドメインを含むタンパク質としてVEGF受容体（KDR）が知られている。KDRのリン酸化を阻害することにより血管新生が抑制されることが明らかとなっており、KDRリン酸化阻害剤は血管新生の抑制が望まれる疾患の治療に有用であるとされている。その一方で、腎臓等の器官では血管新生が望まれており、例えば、ラットにおける進行性の腎不全モデルにおいて、VEGFが毛細血管を修復することにより治療的效果を発揮するという報告（Yukinari Masuda, et al: VEGF Accelerates Glomerular Repair in GN. Am J Pathol, 159:599-608, 2001）がなされている。従って、血管新生が望まれている器官におけるKDRリン酸化阻害作用はその器官の機能に悪影響を及ぼす可能性がある。特にガンの骨転移治療や骨粗鬆症治療のように投薬が長期にわたる場合にはその影響が懸念される。

従って、c-fms阻害剤のうち、KDRよりもc-fmsを選択的に阻害する化合物は、血管新生が望まれている器官の機能を損なう可能性が低い点で有利であるといえる。

実 施 例

本発明を以下の例により詳細に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

製造例 1 : 1-(1,3-チアゾール-2-イル)-1-エタノンオキシム (異性体混合物)

市販の2-アセチルチアゾール (1.27 g) と市販のヒドロキシルアミン塩酸塩 (830 mg) をエタノール (40 ml) に溶解し、ピリジン (0.97 ml) を添加し、室温で一晩攪拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチルで3回抽出した。有機層を水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を溜去し、真空ポンプで乾燥し、表題の化合物 1.25 g (88%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 2.43 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 7.31 (d, $J=3.2\text{ Hz}$, 1H), 7.60 (d, $J=3.4\text{ Hz}$, 1H), 7.85 (d, $J=3.2\text{ Hz}$, 1H), 8.01 (d, $J=3.2\text{ Hz}$, 1H)

製造例 2 : 1-(1,3-チアゾール-2-イル)-1-エチルアミン

1-(1,3-チアゾール-2-イル)-1-エタノンオキシム (710 mg) をメタノール (10 ml) に溶解し、アンモニウムクロリド (1.35 g) と亜鉛 (粉末) (6.5 g) を加え、2時間加熱還流した。10%水酸化ナトリウム (10 ml) を加え、クロロホルムで3回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を溜去し、真空ポンプで乾燥し、表題の化合物を 580 mg (91%) で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.55 (d, $J=6.8\text{ Hz}$, 3H), 4.43 (q, $J=6.8\text{ Hz}$, 3H), 7.24 (d, $J=3.4\text{ Hz}$, 1H), 7.71 (d, $J=3.2\text{ Hz}$, 1H)

製造例 3 : 1-(1,3-チアゾール-2-イル)-1-エチルアミン (光学活性体)

1-(1,3-チアゾール-2-イル)-1-エチルアミン (ラセミ体) (2.0 g) をジクロロメタン (20 ml) に溶解し、トリエチルアミン (2.5 ml) を加え 0°C に冷却した。ジ-tert-ブチル ジカーボナート (3.7 g) を加え、室温で3時間攪拌した。水 (40 ml) を加え、クロロホルムで3回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を除去し得られた残渣をヘキサン/酢酸エチルで展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、tert-ブチル N-[1-(1,3-チアゾール-2

ーイル) エチル] カーバメート (ラセミ体) を 2.8 g (62%) で得た。

^1H NMR (CDCl_3): δ 1.46 (s, 9H), 1.60 (d, $J=6.8$ Hz, 3H), 5.12 (br, 1H), 5.25 (br, 1H), 7.25 (dd, $J=0.5, 3.2$ Hz, 1H), 7.70 (dd, $J=0.5, 3.2$ Hz, 1H)

得られた tert-ブチル N-[1-(1,3-チアゾール-2-イル) エチル] カーバメート (ラセミ体) を光学異性体分割カラム (ダイセル化学工業) を用いて分離し、光学異性体それぞれを得た。光学活性な N-[1-(1,3-チアゾール-2-イル) エチル] カーバメート (400 mg) をジクロロメタン (10 ml) に溶解し、0°C に冷却した。トリフルオロ酢酸 (4 ml) を添加した後、室温に昇温し、90 分攪拌した。10% 水酸化ナトリウム水溶液を加え、溶液が塩基性になったことを確認し、室温で 30 分攪拌したのち、クロロホルムで 3 回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を溜去し、真空ポンプで乾燥し、表題の化合物を定量的に得た。

製造例 4: 1-(5-メチル-1,3-チアゾール-2-イル)-1-エタノン

市販の 5-メチル-1,3-チアゾール (218 mg) をテトラヒドロフラン (5 ml) に溶解し、-78°C に冷却した。n-ブチルリチウムのヘキサン溶液 (1.56 M) (1.4 ml) を 10 分かけてゆっくり添加し、-78°C で 2 時間攪拌した。N-メトキシ-N-メチルアセタミド (206 mg) をテトラヒドロフラン (2 ml) に溶解し、10 分かけてゆっくり添加し、-78°C で 2 時間攪拌した。冷却槽をはずし、飽和アンモニウムクロリド水溶液 (5 ml) を加え 30 分攪拌した。さらに水 (5 ml) を加え、反応溶液を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を除去し得られた残渣をヘキサン/酢酸エチルで展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 267 mg (86%) で得た。

^1H -NMR (CDCl_3): δ 2.56 (d, $J=1.0$ Hz, 3H), 2.67 (s, 3H), 7.65 (d, $J=1.0$ Hz, 1H)

製造例 5: 1-(4,5-ジメチル-1,3-チアゾール-2-イル)-1-エタノン

市販の 4,5-ジメチル-1,3-チアゾール (453 mg) をテトラヒドロ

フラン (10 ml) に溶解し、 -78°C に冷却した。n-ブチルリチウムのヘキサン溶液 (1.56 M) (2.8 ml) を10分かけてゆっくり添加し、 -78°C で2時間攪拌した。N-メトキシ-N-メチルアセタミド (454 mg) をテトラヒドロフラン (2 ml) に溶解し、10分かけてゆっくり添加し、 -78°C で2時間攪拌した。冷却槽をはずし、飽和アンモニウムクロリド水溶液 (10 ml) を加え30分攪拌した。さらに水 (10 ml) を加え、反応溶液を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を除去し得られた残渣をヘキサン/酢酸エチルで展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を609 mg (98%) で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 2.40 (d, $J=0.7\text{ Hz}$, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.64 (d, $J=0.7\text{ Hz}$, 3H)

実施例1 : N- {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} -N' - [1- (4-フルオロフェニル) エチル] ウレア

4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] アニリン (20 mg) をクロロホルム (1 ml)、トリエチルアミン (0.1 ml) に溶解した後、クロロホルム (0.2 ml) に溶解したトリホスゲン (35 mg) を加えて室温で1時間攪拌した。次にクロロホルム (0.2 ml) に溶解した1- (4-フルオロフェニル) エチルアミン (35 mg) を加え、室温で10時間攪拌した。これをクロロホルム/メタノールで展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を2 mg、収率8%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.49 (3H, d, $J=6.83\text{ Hz}$), 4.04 (3H, s), 4.06 (3H, s), 4.92-4.99 (1H, m), 6.42 (1H, d, $J=5.34\text{ Hz}$), 7.02 (2H, dd, $J=8.54, 8.54\text{ Hz}$), 7.07 (2H, d, $J=8.78\text{ Hz}$), 7.33 (2H, dd, $J=8.54, 5.37\text{ Hz}$), 7.37 (1H, s), 7.46 (2H, d, $J=8.78\text{ Hz}$), 7.57 (1H, s), 8.39 (1H, d, $J=5.34\text{ Hz}$)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 460 (M-1)

実施例2 : N- {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} -N' - [(1S) -1- (4-フルオロフェニル) エチル] ウレア

4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]アニリン(30mg)をクロロホルム(1ml)、トリエチルアミン(0.1ml)に溶解した後、クロロホルム(0.2ml)に溶解したトリホスゲン(35mg)を加えて室温で1時間攪拌した。次にクロロホルム(0.2ml)に溶解した(1S)-1-(4-フルオロフェニル)エチルアミン(35mg)を加え、室温で10時間攪拌した。これをクロロホルム/メタノール展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を33mg、収率71%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.49 (3H, d, $J=6.83\text{ Hz}$)、4.04 (3H, s)、4.04 (3H, s)、4.94-4.99 (1H, m)、6.42 (1H, d, $J=5.34\text{ Hz}$)、7.04 (2H, dd, $J=8.78$ 、8.78 Hz)、7.09 (2H, d, $J=8.54\text{ Hz}$)、7.33 (2H, dd, $J=8.54$ 、5.37 Hz)、7.37 (1H, s)、7.46 (2H, d, $J=8.78\text{ Hz}$)、7.57 (1H, s)、8.42 (1H, d, $J=5.10\text{ Hz}$)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 462 (M^++1)

$[\alpha]_D^{24} -27.5^\circ$ (c 0.5, CHCl_3)

実施例3 : N-{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}-N'-[(1R)-1-(4-フルオロフェニル)エチル]ウレア

4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]アニリン(30mg)をクロロホルム(1ml)、トリエチルアミン(0.1ml)に溶解した後、クロロホルム(0.2ml)に溶解したトリホスゲン(35mg)を加えて室温で1時間攪拌した。次にクロロホルム(0.2ml)に溶解した(1R)-1-(4-フルオロフェニル)エチルアミン(35mg)を加え、室温で10時間攪拌した。これをクロロホルム/メタノール展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を28mg、収率60%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.51 (3H, d, $J=6.83\text{ Hz}$)、4.04 (3H, s)、4.06 (3H, s)、4.94-4.99 (1H, m)、6.42 (1H, d, $J=5.34\text{ Hz}$)、7.02 (2H, dd, $J=8.54$ 、8.54 Hz)、7.07 (2H, d, $J=8.78\text{ Hz}$)、7.33 (2H, dd, $J=8.54$ 、5.37 Hz)、7.39 (1H, s)、7.47

(2 H、d、 $J=8.78$ Hz)、7.57 (1 H、s)、8.41 (1 H、d、 $J=5.10$ Hz)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 462 ($M^+ + 1$)

$[\alpha]_D^{24} + 27.1^\circ$ (c 0.5, CHCl_3)

実施例 4 : N - { 2 - クロロ - 4 - [(6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリル) オキシ] フェニル } - N' - [1 - (4 - フルオロフェニル) エチル] ウレア

2 - クロロ - 4 - [(6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリル) オキシ] アニリン (82 mg) をクロロホルム (2 ml) 、トリエチルアミン (0.2 ml) に溶解した後、クロロホルム (0.4 ml) に溶解したトリホスゲン (70 mg) を加えて室温で 1 時間攪拌した。次にクロロホルム (0.4 ml) に溶解した 1 - (4 - フルオロフェニル) エチルアミン (70 mg) を加え、室温で 10 時間攪拌した。これをクロロホルム / メタノール展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 40 mg 、収率 32 % で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.54 (3 H、d、 $J=6.83$ Hz)、4.03 (3 H、s)、4.04 (3 H、s)、4.96 (1 H、m)、5.21 (1 H、d、 $J=6.59$ Hz)、6.45 (1 H、d、 $J=5.37$ Hz)、6.77 (1 H、s)、7.03 - 7.10 (3 H、overlapped)、7.17 (1 H、d、 $J=2.68$ Hz)、7.36 (2 H、dd、 $J=6.59$ 、 3.42 Hz)、7.42 (1 H、s)、7.49 (1 H、s)、8.26 (1 H、d、 $J=9.03$ Hz)、8.48 (1 H、d、 $J=5.37$ Hz)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 494 ($M - 1$)

実施例 5 : N - { 2 - クロロ - 4 - [(6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリル) オキシ] フェニル } - N' - [(1 S) - 1 - (4 - フルオロフェニル) エチル] ウレア

2 - クロロ - 4 - [(6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリル) オキシ] アニリン (30 mg) をクロロホルム (1 ml) 、トリエチルアミン (0.1 ml) に溶解した後、クロロホルム (0.2 ml) に溶解したトリホスゲン (35 mg) を加えて室温で 1 時間攪拌した。次にクロロホルム (0.2 ml) に溶解した (1 S) - 1 - (4 - フルオロフェニル) エチルアミン (35 mg) を加え、室温で 10 時間攪拌した。これをクロロホルム / メタノール展開するシリカゲルクロマ

トグラフィーにより精製し、表題の化合物を 9 mg、収率 21% で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.55 (3H, d, $J=6.83\text{ Hz}$)、4.04 (3H, s)、4.04 (3H, s)、4.92–4.98 (1H, m)、5.07 (1H, d, $J=6.59\text{ Hz}$)、6.45 (1H, d, $J=5.12\text{ Hz}$)、6.71 (1H, s)、7.04–7.10 (3H, overlapped)、7.18 (1H, d, $J=2.68\text{ Hz}$)、7.38 (2H, dd, $J=8.78, 5.34\text{ Hz}$)、7.42 (1H, s)、7.50 (1H, s)、8.26 (1H, d, $J=9.03\text{ Hz}$)、8.49 (1H, d, $J=5.37\text{ Hz}$)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 496 ($M+1$)

$[\alpha]_D^{24} -32.5^\circ$ (c 0.25, CHCl_3)

実施例 6 : N- {2-クロロ-4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} -N' - [(1R) -1- (4-フルオロフェニル) エチル] ウレア

2-クロロ-4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] アニリン (30 mg) をクロロホルム (1 ml)、トリエチルアミン (0.1 ml) に溶解した後、クロロホルム (0.2 ml) に溶解したトリホスゲン (35 mg) を加えて室温で 1 時間攪拌した。次にクロロホルム (0.2 ml) に溶解した (1R) -1- (4-フルオロフェニル) エチルアミン (35 mg) を加え、室温で 10 時間攪拌した。これをクロロホルム/メタノール展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 17 mg、収率 37% で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.55 (3H, d, $J=6.83\text{ Hz}$)、4.04 (3H, s)、4.04 (3H, s)、4.92–4.98 (1H, m)、5.03 (1H, d, $J=6.83\text{ Hz}$)、6.45 (1H, d, $J=5.37\text{ Hz}$)、6.69 (1H, s)、7.03–7.10 (3H, overlapped)、7.18 (1H, d, $J=2.68\text{ Hz}$)、7.38 (2H, dd, $J=5.37, 8.78\text{ Hz}$)、7.42 (1H, s)、7.49 (1H, s)、8.26 (1H, d, $J=9.03\text{ Hz}$)、8.49 (1H, d, $J=5.37\text{ Hz}$)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 496 ($M+1$)

$[\alpha]_D^{25} + 27.9^\circ$ (c 0.25, CHCl_3)

実施例 7 : N- { 4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2, 5-ジメチルフェニル } -N' - [1- (4-フルオロフェニル) エチル] ウレア

4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2, 5-ジメトキシアニリン (81 mg) をクロロホルム (2 ml)、トリエチルアミン (0.2 ml) に溶解した後、クロロホルム (0.4 ml) に溶解したトリホスゲン (70 mg) を加えて室温で1時間攪拌した。次にクロロホルム (0.4 ml) に溶解した1- (4-フルオロフェニル) エチルアミン (35 mg) を加え、室温で10時間攪拌した。これをクロロホルム/メタノール展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を41 mg、収率33%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.49 (3H, d, $J=6.83\text{ Hz}$)、2.09 (3H, s)、2.12 (3H, s)、4.04 (3H, s)、4.05 (3H, s)、4.97 (1H, m)、5.05 (1H, d, $J=6.80\text{ Hz}$)、6.09 (1H, s)、6.27 (1H, d, $J=5.37\text{ Hz}$)、6.91 (1H, s)、7.02 (2H, dd, $J=8.52, 6.36\text{ Hz}$)、7.33 (2H, dd, $J=8.52, 5.12\text{ Hz}$)、7.42 (1H, s)、7.52 (1H, s)、7.57 (1H, s)、8.43 (1H, d, $J=5.37\text{ Hz}$)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 488 ($M-1$)

実施例 8 : N- { 4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2, 5-ジメチルフェニル } -N' - [(1S) -1- (4-フルオロフェニル) エチル] ウレア

4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2, 5-ジメトキシアニリン (30 mg) をクロロホルム (1 ml)、トリエチルアミン (0.1 ml) に溶解した後、クロロホルム (0.2 ml) に溶解したトリホスゲン (35 mg) を加えて室温で1時間攪拌した。次にクロロホルム (0.2 ml) に溶解した (1S) -1- (4-フルオロフェニル) エチルアミン (35 mg) を加え、室温で10時間攪拌した。これをクロロホルム/メタノール展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を35 mg、収率77%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.49 (3H, d, $J=6.34\text{ Hz}$)、2.09 (3H, s)、2.13 (3H, s)、4.05 (3H, s)、4.05 (3H, s)、4.95–5.00 (2H, m)、6.28 (1H, d, $J=5.37\text{ Hz}$)、6.92 (1H, s)、7.04 (2H, dd, $J=8.78$ 、8.78 Hz)、7.33 (2H, dd, $J=8.54$ 、5.12 Hz)、7.42 (1H, s)、7.51 (1H, s)、7.57 (1H, s)、8.44 (1H, d, $J=5.12\text{ Hz}$)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 490 ($M+1$)

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} + 9.6^\circ$ (c 0.5, CHCl_3)

実施例 9 : N- { 4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] - 2, 5-ジメチルフェニル } -N' - [(1R) - 1- (4-フルオロフェニル) エチル] ウレア

4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] - 2, 5-ジメトキシアニリン (30 mg) をクロロホルム (1 ml)、トリエチルアミン (0.1 ml) に溶解した後、クロロホルム (0.2 ml) に溶解したトリホスゲン (35 mg) を加えて室温で1時間攪拌した。次にクロロホルム (0.2 ml) に溶解した (1R) - 1- (4-フルオロフェニル) エチルアミン (35 mg) を加え、室温で10時間攪拌した。これをクロロホルム/メタノール展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を35 mg、収率77%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.49 (3H, d, $J=6.34\text{ Hz}$)、2.09 (3H, s)、2.13 (3H, s)、4.04 (3H, s)、4.05 (3H, s)、4.95–5.00 (2H, m)、6.04 (1H, s)、6.28 (1H, d, $J=5.37\text{ Hz}$)、6.92 (1H, s)、7.04 (2H, dd, $J=8.78$ 、8.78 Hz)、7.33 (2H, dd, $J=8.78$ 、5.12 Hz)、7.42 (1H, s)、7.51 (1H, s)、7.57 (1H, s)、8.44 (1H, d, $J=5.12\text{ Hz}$)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 490 ($M+1$)

$[\alpha]_{\text{D}}^{24} - 11.5^\circ$ (c 0.5, CHCl_3)

実施例 10 : N- { 3-クロロ-4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル } -N' - [1- (4-フルオロフェニル) エチル] ウレア

3-クロロ-4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]アニリン (83 mg) をクロロホルム (2 ml)、トリエチルアミン (0.2 ml) に溶解した後、クロロホルム (0.4 ml) に溶解したトリホスゲン (70 mg) を加えて室温で1時間攪拌した。次にクロロホルム (0.4 ml) に溶解した1-(4-フルオロフェニル)エチルアミン (70 mg) を加え、室温で10時間攪拌した。これをクロロホルム/メタノール展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を36 mg、収率29%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.48 (3H, d, $J=6.83\text{ Hz}$)、4.01 (3H, s)、4.05 (3H, s)、4.98 (1H, m)、5.44 (1H, d, $J=7.07\text{ Hz}$)、6.28 (1H, d, $J=5.37\text{ Hz}$)、7.01 (2H, dd, $J=8.78$ 、 8.78 Hz)、7.10–7.31 (4H, overlapped)、7.39 (1H, s)、7.59 (1H, s)、7.60 (1H, d, $J=2.44\text{ Hz}$)、8.43 (1H, d, $J=5.37\text{ Hz}$)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 494 ($M-1$)

実施例11: N-{3-クロロ-4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}-N'-[(1S)-1-(4-フルオロフェニル)エチル]ウレア

3-クロロ-4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]アニリン (30 mg) をクロロホルム (1 ml)、トリエチルアミン (0.1 ml) に溶解した後、クロロホルム (0.2 ml) に溶解したトリホスゲン (35 mg) を加えて室温で1時間攪拌した。次にクロロホルム (0.2 ml) に溶解した (1S)-1-(4-フルオロフェニル)エチルアミン (35 mg) を加え、室温で10時間攪拌した。これをクロロホルム/メタノール展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を26 mg、収率58%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.48 (3H, d, $J=6.83\text{ Hz}$)、4.01 (3H, s)、4.05 (3H, s)、4.94–4.99 (1H, m)、5.43 (1H, d, $J=6.83\text{ Hz}$)、6.28 (1H, d, $J=5.37\text{ Hz}$)、7.02 (2H, dd, $J=8.78$ 、 8.78 Hz)、7.11 (1H, d, $J=8.78\text{ Hz}$)、7.18 (s, 1H)、7.24 (1H, dd、

$J = 8.78, 2.68 \text{ Hz}$), 7.28 (1H, dd, $J = 5.37, 8.78 \text{ Hz}$), 7.39 (1H, s), 7.59 (1H, s), 7.60 (1H, d, $J = 2.44 \text{ Hz}$), 8.43 (1H, d, $J = 5.12 \text{ Hz}$)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 494 (M-1)

$[\alpha]_D^{24} +45.1^\circ$ (c 0.5, CHCl_3)

実施例 12 : N- {3-クロロ-4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} -N' - [(1R) -1- (4-フルオロフェニル) エチル] ウレア

3-クロロ-4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] アニリン (30 mg) をクロロホルム (1 ml)、トリエチルアミン (0.1 ml) に溶解した後、クロロホルム (0.2 ml) に溶解したトリホスゲン (35 mg) を加えて室温で1時間攪拌した。次にクロロホルム (0.2 ml) に溶解した (1R) -1- (4-フルオロフェニル) エチルアミン (35 mg) を加え、室温で10時間攪拌した。これをクロロホルム/メタノール展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を26 mg、収率57%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.50 (3H, d, $J = 6.83 \text{ Hz}$), 4.03 (3H, s), 4.05 (3H, s), $4.92-5.00$ (1H, m), 5.21 (1H, d, $J = 7.08 \text{ Hz}$), 6.29 (1H, d, $J = 5.12 \text{ Hz}$), 6.84 (s, 1H), 7.04 (2H, dd, $J = 8.78, 8.78 \text{ Hz}$), 7.12 (1H, d, $J = 8.78 \text{ Hz}$), 7.25 (1H, dd, $J = 8.78, 2.44 \text{ Hz}$), 7.31 (2H, dd, $J = 8.54, 5.37 \text{ Hz}$), 7.41 (1H, s), 7.59 (1H, s), 7.61 (1H, d, $J = 2.44 \text{ Hz}$), 8.44 (1H, d, $J = 5.37 \text{ Hz}$)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 496 (M+1)

$[\alpha]_D^{25} +44.2^\circ$ (c 0.5, CHCl_3)

実施例 13 : N- {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2-メチルフェニル} -N' - [1- (4-フルオロフェニル) エチル] ウレア

4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2-メチルアニリン (78 mg) をクロロホルム (2 ml)、トリエチルアミン (0.2 ml) に溶解した後、クロロホルム (0.4 ml) に溶解したトリホスゲン (70 mg) を

加えて室温で1時間攪拌した。次にクロロホルム (0.4 ml) に溶解した 1-(4-フルオロフェニル) エチルアミン (70 mg) を加え、室温で10時間攪拌した。これをクロロホルム/メタノール展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 79 mg、収率 66% で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.49 (3H, d, $J=6.59\text{ Hz}$)、2.13 (3H, s)、4.03 (3H, s)、4.04 (3H, s)、4.97 (1H, m)、5.05 (1H, d, $J=6.83\text{ Hz}$)、6.14 (1H, s)、6.46 (1H, d, $J=5.37\text{ Hz}$)、7.01–7.06 (4H, overlapped)、7.32 (2H, dd, $J=8.54$ 、 5.12 Hz)、7.41 (1H, s)、7.52 (1H, s)、7.61 (1H, d, $J=8.29\text{ Hz}$)、8.48 (1H, d, $J=5.37\text{ Hz}$)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 474 ($M-1$)

実施例 14 : N-{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2-メチルフェニル} -N' -[(1S) -1-(4-フルオロフェニル) エチル] ウレア

4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2-メチルアニリン (30 mg) をクロロホルム (1 ml)、トリエチルアミン (0.1 ml) に溶解した後、クロロホルム (0.2 ml) に溶解したトリホスゲン (35 mg) を加えて室温で1時間攪拌した。次にクロロホルム (0.2 ml) に溶解した (1S) -1-(4-フルオロフェニル) エチルアミン (35 mg) を加え、室温で10時間攪拌した。これをクロロホルム/メタノール展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 36 mg、収率 77% で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.49 (3H, d, $J=6.83\text{ Hz}$)、2.17 (3H, s)、4.03 (3H, s)、4.05 (3H, s)、4.87 (1H, d, $J=6.83\text{ Hz}$)、4.94–4.99 (1H, m)、5.97 (1H, s)、6.47 (1H, d, $J=5.12\text{ Hz}$)、7.01–7.07 (4H, m)、7.33 (2H, dd, $J=8.54$ 、 5.12 Hz)、7.42 (1H, s)、7.52 (1H, s)、7.58 (1H, d, $J=8.29\text{ Hz}$)、8.48 (1H, d, $J=5.37\text{ Hz}$)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 476 ($M+1$)

$[\alpha]_D^{24} + 12.6^\circ$ (c 0.5, CHCl_3)

実施例 15: N- {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2-
-メチルフェニル} -N' - [(1R) -1- (4-フルオロフェニル) エチ
ル] ウレア

4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2-メチルアニリン (30 mg) をクロロホルム (1 ml)、トリエチルアミン (0.1 ml) に溶解した後、クロロホルム (0.2 ml) に溶解したトリホスゲン (35 mg) を加えて室温で1時間攪拌した。次にクロロホルム (0.2 ml) に溶解した (1R) -1- (4-フルオロフェニル) エチルアミン (35 mg) を加え、室温で10時間攪拌した。これをクロロホルム/メタノール展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を26 mg、収率58%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.49 (3H, d, $J=6.59\text{ Hz}$)、2.14 (3H, s)、4.03 (3H, s)、4.04 (3H, s)、4.92-4.99 (1H, m)、6.03 (1H, s)、6.47 (1H, d, $J=5.37\text{ Hz}$)、7.01-7.06 (4H, m)、7.33 (2H, dd, $J=8.78, 5.37\text{ Hz}$)、7.42 (1H, s)、7.52 (1H, s)、7.59 (1H, d, $J=9.27\text{ Hz}$)、8.48 (1H, d, $J=5.37\text{ Hz}$)
質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 476 ($M+1$)

$[\alpha]_D^{24} - 14.3^\circ$ (c 0.5, CHCl_3)

実施例 16: N- {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2-
-メトキシフェニル} -N' - [1- (4-フルオロフェニル) エチル] ウレア

4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2-メトキシアニリン (82 mg) をクロロホルム (2 ml)、トリエチルアミン (0.2 ml) に溶解した後、クロロホルム (0.4 ml) に溶解したトリホスゲン (70 mg) を加えて室温で1時間攪拌した。次にクロロホルム (0.4 ml) に溶解した1- (4-フルオロフェニル) エチルアミン (70 mg) を加え、室温で10時間攪拌した。これをクロロホルム/メタノール展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を58 mg、収率47%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.52 (3H, d, $J=6.83\text{ Hz}$)、3.73 (3H, s)、4.03 (3H, s)、4.04 (3H, s)、4.96

(1H、m)、5.15 (1H、d、 $J=6.59\text{ Hz}$)、6.44 (1H、d、 $J=5.12\text{ Hz}$)、6.66 (1H、d、 $J=2.68\text{ Hz}$)、6.77 (1H、dd、 $J=8.78$ 、 2.68 Hz)、6.87 (1H、s)、7.04 (2H、dd、 $J=8.78$ 、 8.78 Hz)、7.36 (2H、dd、 $J=8.72$ 、 5.37 Hz)、7.41 (1H、s)、7.55 (1H、s)、8.16 (1H、d、 $J=8.78\text{ Hz}$)、8.46 (1H、d、 $J=5.12\text{ Hz}$)
 質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 490 ($M-1$)

実施例 17 : N- { 4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2-メトキシフェニル } -N' - [(1S) -1- (4-フルオロフェニル) エチル] ウレア

4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2-メトキシアニリン (30 mg) をクロロホルム (1 ml)、トリエチルアミン (0.1 ml) に溶解した後、クロロホルム (0.2 ml) に溶解したトリホスゲン (35 mg) を加えて室温で1時間攪拌した。次にクロロホルム (0.2 ml) に溶解した (1S) -1- (4-フルオロフェニル) エチルアミン (35 mg) を加え、室温で10時間攪拌した。これをクロロホルム/メタノール展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を44 mg、収率98%で得た。
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.52 (3H、d、 $J=6.83\text{ Hz}$)、3.73 (3H、s)、4.03 (3H、s)、4.04 (3H、s)、4.96 (1H、m)、5.15 (1H、d、 $J=6.59\text{ Hz}$)、6.44 (1H、d、 $J=5.12\text{ Hz}$)、6.66 (1H、d、 $J=2.68\text{ Hz}$)、6.77 (1H、dd、 $J=8.78$ 、 2.68 Hz)、6.87 (1H、s)、7.04 (2H、dd、 $J=8.78$ 、 8.78 Hz)、7.36 (2H、dd、 $J=8.72$ 、 5.37 Hz)、7.41 (1H、s)、7.55 (1H、s)、8.16 (1H、d、 $J=8.78\text{ Hz}$)、8.46 (1H、d、 $J=5.12\text{ Hz}$)
 質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 492 (M^++1)

$[\alpha]_{\text{D}}^{24} -31.6^\circ$ ($c 0.5$, CHCl_3)

実施例 18 : N- { 4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2-メトキシフェニル } -N' - [(1R) -1- (4-フルオロフェニル) エチル] ウレア

4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]-2-メトキシアニリン(30mg)をクロロホルム(1ml)、トリエチルアミン(0.1ml)に溶解した後、クロロホルム(0.2ml)に溶解したトリホスゲン(35mg)を加えて室温で1時間攪拌した。次にクロロホルム(0.2ml)に溶解した(1R)-1-(4-フルオロフェニル)エチルアミン(35mg)を加え、室温で10時間攪拌した。これをクロロホルム/メタノール展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を43mg、収率95%で得た。¹H-NMR(CDC1₃): 1.53(3H, d, J=6.34Hz), 3.76(3H, s), 4.04(3H, s), 4.04(3H, s), 4.94-4.98(2H, m), 6.44(1H, d, J=5.12Hz), 6.67(1H, d, J=2.44Hz), 6.76(1H, s), 6.78(1H, d, J=2.44Hz), 7.06(2H, dd, J=8.78, 8.78Hz), 7.37(2H, dd, J=8.78, 5.37Hz), 7.41(1H, s), 7.55(1H, s), 8.15(1H, d, J=8.78Hz), 8.46(1H, d, J=5.37Hz)

質量分析値(ESI-MS, m/z): 492 (M⁺+1).

$[\alpha]_D^{25} + 30.0^\circ$ (c 0.5, CHCl₃)

実施例19: N-[4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-N'-[1-(4-フルオロフェニル)エチル]ウレア

4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]-2-(トリフルオロメチル)アニリン(91mg)をクロロホルム(2ml)、トリエチルアミン(0.2ml)に溶解した後、クロロホルム(0.4ml)に溶解したトリホスゲン(70mg)を加えて室温で1時間攪拌した。次にクロロホルム(0.4ml)に溶解した1-(4-フルオロフェニル)エチルアミン(70mg)を加え、室温で10時間攪拌した。これをクロロホルム/メタノール展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を64mg、収率49%で得た。¹H-NMR(CDC1₃): 1.52(3H, d, J=6.83Hz), 4.03(3H, s), 4.04(3H, s), 4.94(1H, m), 5.23(1H, d, J=6.59Hz), 6.44(1H, d, J=5.37Hz),

6.57 (1H, s)、7.05 (2H, dd, $J=8.78$ 、 8.78 Hz)、
7.34 (3H, overlapped)、7.39 (1H, d, $J=2.93$
Hz)、7.43 (1H, s)、7.49 (1H, s)、8.14 (1H, d、
 $J=9.03$ Hz)、8.50 (1H, d、 $J=5.37$ Hz)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 528 (M-1)

実施例 20 : N-[4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2-
-(トリフルオロメチル) フェニル] -N' - [(1S) -1-(4-フルオロ
フェニル) エチル] ウレア

4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2-(トリフルオロ
メチル) アニリン (30 mg) をクロロホルム (1 ml)、トリエチルアミン
(0.1 ml) に溶解した後、クロロホルム (0.2 ml) に溶解したトリホス
ゲン (35 mg) を加えて室温で1時間攪拌した。次にクロロホルム (0.2 ml)
に溶解した (1S) -1-(4-フルオロフェニル) エチルアミン (35 mg)
を加え、室温で10時間攪拌した。これをクロロホルム/メタノール展開す
るシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を9 mg、収率2
0%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.53 (3H, d, $J=6.83$ Hz)、4.
04 (3H, s)、4.05 (3H, s)、4.89-4.96 (1H, m)、
5.07 (1H, s)、6.44 (1H, d, $J=5.37$ Hz)、6.50
(1H, s)、7.06 (2H, dd, $J=8.78$ 、 8.78 Hz)、7.3
3-7.40 (4H, m)、7.43 (1H, s)、7.49 (1H, s)、8.
13 (1H, d, $J=9.03$ Hz)、8.50 (1H, d, $J=5.12$ H
z)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 530 (M+1)

$[\alpha]_{\text{D}}^{24} -40.4^\circ$ (c 0.25, CHCl_3)

実施例 21 : N-[4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2-
-(トリフルオロメチル) フェニル] -N' - [(1R) -1-(4-フルオロ
フェニル) エチル] ウレア

4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2-(トリフルオロ
メチル) アニリン (30 mg) をクロロホルム (1 ml)、トリエチルアミン

(0.1 ml) に溶解した後、クロロホルム (0.2 ml) に溶解したトリホスゲン (35 mg) を加えて室温で1時間攪拌した。次にクロロホルム (0.2 ml) に溶解した (1R) - 1 - (4-フルオロフェニル) エチルアミン (35 mg) を加え、室温で10時間攪拌した。これをクロロホルム/メタノール展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を15 mg、収率34%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.53 (3H, d, $J=6.83\text{ Hz}$)、4.04 (3H, s)、4.05 (3H, s)、4.90-4.96 (1H, m)、5.14 (1H, d, $J=6.59\text{ Hz}$)、6.45 (1H, d, $J=5.37\text{ Hz}$)、6.53 (1H, s)、7.05 (2H, dd, $J=8.78$ 、8.78 Hz)、7.31-7.36 (3H, m)、7.39 (1H, d, $J=2.68\text{ Hz}$)、7.43 (1H, s)、7.49 (1H, s)、8.13 (1H, d, $J=9.03\text{ Hz}$)、8.50 (1H, d, $J=5.37\text{ Hz}$)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 530 ($M+1$)

$[\alpha]_D^{25} + 39.4^\circ$ ($c 0.25$, CHCl_3)

実施例22: N- {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -3-メトキシフェニル} -N' - [1- (4-フルオロフェニル) エチル] ウレア
4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -3-メトキシアニリン (82 mg) をクロロホルム (2 ml)、トリエチルアミン (0.2 ml) に溶解した後、クロロホルム (0.4 ml) に溶解したトリホスゲン (70 mg) を加えて室温で1時間攪拌した。次にクロロホルム (0.4 ml) に溶解した1- (4-フルオロフェニル) エチルアミン (70 mg) を加え、室温で10時間攪拌した。これをクロロホルム/メタノール展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を60 mg、収率49%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.48 (3H, d, $J=6.83\text{ Hz}$)、2.12 (3H, s)、2.16 (3H, s)、4.05 (3H, s)、4.05 (3H, s)、4.77 (1H, d, $J=7.07\text{ Hz}$)、4.97-5.00 (1H, m)、5.97 (1H, s)、6.25 (1H, d, $J=5.12\text{ Hz}$)、6.99 (1H, dd, $J=8.54\text{ Hz}$)、7.04 (2H, dd, $J=8.78$ 、8.78 Hz)、7.31 (2H, dd, $J=5.12$ 、8.78

Hz)、7.43 (1H、s)、7.59 (1H、s)、8.44 (1H、d、 $J=5.37$ Hz)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 490 ($M-1$)

実施例 23: N-{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -3-メトキシフェニル} -N' - [(1S) -1-(4-フルオロフェニル) エチル] ウレア

4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -3-メトキシアニリン (30 mg) をクロロホルム (1 ml)、トリエチルアミン (0.1 ml) に溶解した後、クロロホルム (0.2 ml) に溶解したトリホスゲン (35 mg) を加えて室温で1時間攪拌した。次にクロロホルム (0.2 ml) に溶解した (1S) -1-(4-フルオロフェニル) エチルアミン (35 mg) を加え、室温で10時間攪拌した。これをクロロホルム/メタノール展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を45 mg、収率100%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.48 (3H、d、 $J=6.83$ Hz)、3.71 (3H、s)、4.00 (3H、s)、4.04 (3H、s)、5.00 (1H、m)、5.48 (1H、d、 $J=7.32$ Hz)、6.29 (1H、d、 $J=5.37$ Hz)、6.62 (1H、dd、 $J=8.54$ 、 2.44 Hz)、6.99 (3H、overlapped)、7.19 (1H、s)、7.29 (1H、dd、 $J=8.54$ 、 5.12 Hz)、7.38 (1H、s)、7.47 (1H、d、 $J=2.44$ Hz)、7.61 (1H、s)、8.41 (1H、d、 $J=5.37$ Hz)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 492 ($M+1$)

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} -35.5$ (c 0.5, CHCl_3)

実施例 24: N-{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -3-メトキシフェニル} -N' - [(1R) -1-(4-フルオロフェニル) エチル] ウレア

4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -3-メトキシアニリン (30 mg) をクロロホルム (1 ml)、トリエチルアミン (0.1 ml) に溶解した後、クロロホルム (0.2 ml) に溶解したトリホスゲン (35 mg) を加えて室温で1時間攪拌した。次にクロロホルム (0.2 ml) に溶解した

(1R)-1-(4-フルオロフェニル)エチルアミン(35mg)を加え、室温で10時間攪拌した。これをクロロホルム/メタノール展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を44mg、収率97%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.48 (3H, d, $J=6.83\text{ Hz}$)、3.71 (3H, s)、4.00 (3H, s)、4.04 (3H, s)、5.00 (1H, m)、5.48 (1H, d, $J=7.32\text{ Hz}$)、6.29 (1H, d, $J=5.37\text{ Hz}$)、6.62 (1H, dd, $J=8.54, 2.44\text{ Hz}$)、6.99 (3H, overlapped)、7.19 (1H, s)、7.29 (1H, dd, $J=8.54, 5.12\text{ Hz}$)、7.38 (1H, s)、7.47 (1H, d, $J=2.44\text{ Hz}$)、7.61 (1H, s)、8.41 (1H, d, $J=5.37\text{ Hz}$)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 492 ($M^+ + 1$)

$[\alpha]_D^{25} + 35.8^\circ$ (c 0.5, CHCl_3)

実施例 25 : N-{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2, 3-ジメチルフェニル} -N' - [1-(4-フルオロフェニル) エチル] ウレ
ア

4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2, 3-ジメチルアニリン(81mg)をクロロホルム(2ml)、トリエチルアミン(0.2ml)に溶解した後、クロロホルム(0.4ml)に溶解したトリホスゲン(70mg)を加えて室温で1時間攪拌した。次にクロロホルム(0.4ml)に溶解した1-(4-フルオロフェニル)エチルアミン(70mg)を加え、室温で10時間攪拌した。これをクロロホルム/メタノール展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を6mg、収率5%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.48 (3H, d, $J=6.83\text{ Hz}$)、2.11 (3H, s)、2.16 (3H, s)、4.06 (6H, s)、4.78 (1H, d, $J=5.86\text{ Hz}$)、5.00 (1H, m)、5.97 (1H, s)、6.26 (1H, d, $J=5.37\text{ Hz}$)、6.90-7.25 (5H, overlapped)、7.30 (2H, m)、7.46 (1H, s)、7.59 (1H, s)、8.44 (1H, d, $J=5.37\text{ Hz}$)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 488 ($M - 1$)

実施例 26 : N- { 4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2, 3-ジメチルフェニル} -N' - [(1S) -1- (4-フルオロフェニル) エチル] ウレア

4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2, 3-ジメチルアニリン (30 mg) をクロロホルム (1 ml)、トリエチルアミン (0. 1 ml) に溶解した後、クロロホルム (0. 2 ml) に溶解したトリホスゲン (35 mg) を加えて室温で 1 時間攪拌した。次にクロロホルム (0. 2 ml) に溶解した (1S) -1- (4-フルオロフェニル) エチルアミン (35 mg) を加え、室温で 10 時間攪拌した。これをクロロホルム/メタノール展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 34 mg、収率 76 % で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1. 48 (3H、d、 $J=6.83\text{ Hz}$)、2. 11 (3H、s)、2. 16 (3H、s)、4. 06 (6H、s)、4. 78 (1H、d、 $J=5.86\text{ Hz}$)、5. 00 (1H、m)、5. 97 (1H、s)、6. 26 (1H、d、 $J=5.37\text{ Hz}$)、6. 90-7. 25 (5H、overlapped)、7. 30 (2H、m)、7. 46 (1H、s)、7. 59 (1H、s)、8. 44 (1H、d、 $J=5.37\text{ Hz}$)

質量分析値 (ESI-MS , m/z) : 488 ($M-1$)

$[\alpha]_D^{25} + 30.0^\circ$ ($c 0.5$, CHCl_3)

実施例 27 : N- { 4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2, 3-ジメチルフェニル} -N' - [(1R) -1- (4-フルオロフェニル) エチル] ウレア

4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2, 3-ジメチルアニリン (30 mg) をクロロホルム (1 ml)、トリエチルアミン (0. 1 ml) に溶解した後、クロロホルム (0. 2 ml) に溶解したトリホスゲン (35 mg) を加えて室温で 1 時間攪拌した。次にクロロホルム (0. 2 ml) に溶解した (1R) -1- (4-フルオロフェニル) エチルアミン (35 mg) を加え、室温で 10 時間攪拌した。これをクロロホルム/メタノール展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 37 mg、収率 81 % で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1. 48 (3H、d、 $J=6.83\text{ Hz}$)、2. 12 (3H、s)、2. 16 (3H、s)、4. 05 (3H、s)、4. 05

(3 H、s)、4.77 (1 H、d、 $J=7.32$ Hz)、4.98–5.04 (1 H、m)、5.99 (1 H、s)、6.25 (1 H、d、 $J=5.37$ Hz)、6.99 (1 H、d、 $J=8.78$ Hz)、7.04 (2 H、dd、 $J=8.78$ 、 8.78 Hz)、7.31 (2 H、dd、 $J=5.12$ 、 8.78 Hz)、7.43 (1 H、s)、7.59 (1 H、s)、8.44 (1 H、d、 $J=5.12$ Hz)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 488 ($M-1$)

$[\alpha]_D^{24} -35.6^\circ$ (c 0.5, CHCl_3)

実施例 28 : $N-\{4-[(6,7\text{-ジメトキシ}-4\text{-キノリル})\text{オキシ}]-2\text{-フルオロフェニル}\}-N'-[1-(4\text{-フルオロフェニル})\text{エチル}]\text{ウレア}$
 4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]-2-フルオロアニリン (79 mg) をクロロホルム (2 ml)、トリエチルアミン (0.2 ml) に溶解した後、クロロホルム (0.4 ml) に溶解したトリホスゲン (70 mg) を加えて室温で 1 時間攪拌した。次にクロロホルム (0.4 ml) に溶解した 1-(4-フルオロフェニル)エチルアミン (70 mg) を加え、室温で 10 時間攪拌した。これをクロロホルム/メタノール展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 39 mg、収率 33% で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.50 (3 H、d、 $J=6.83$ Hz)、4.03 (6 H、s)、4.97 (1 H、m)、5.55 (1 H、d、 $J=6.59$ Hz)、6.46 (1 H、d、 $J=5.37$ Hz)、6.87–6.96 (3 H、overlapped)、7.01 (1 H、dd、 $J=8.78$ 、 8.78 Hz)、7.33 (2 H、dd、 $J=8.54$ 、 5.37 Hz)、7.42 (1 H、s)、7.50 (1 H、s)、8.17 (1 H、dd、 $J=9.03$ 、 9.03 Hz)、8.48 (1 H、d、 $J=5.37$ Hz)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 478 ($M-1$)

実施例 29 : $N-\{4-[(6,7\text{-ジメトキシ}-4\text{-キノリル})\text{オキシ}]-2\text{-フルオロフェニル}\}-N'-[(1S)-1-(4\text{-フルオロフェニル})\text{エチル}]\text{ウレア}$

4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]-2-フルオロアニリン (30 mg) をクロロホルム (1 ml)、トリエチルアミン (0.1 ml) に

溶解した後、クロロホルム（0.2 ml）に溶解したトリホスゲン（35 mg）を加えて室温で1時間攪拌した。次にクロロホルム（0.2 ml）に溶解した（1S）-1-（4-フルオロフェニル）エチルアミン（35 mg）を加え、室温で10時間攪拌した。これをクロロホルム/メタノール展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を35 mg、収率76%で得た。
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.50 (3H, d, $J=6.83\text{ Hz}$)、4.03 (6H, s)、4.97 (1H, m)、5.55 (1H, d, $J=6.59\text{ Hz}$)、6.46 (1H, d, $J=5.37\text{ Hz}$)、6.87–6.96 (3H, overlapped)、7.01 (1H, dd, $J=8.78$ 、 8.78 Hz)、7.33 (2H, dd, $J=8.54$ 、 5.37 Hz)、7.42 (1H, s)、7.50 (1H, s)、8.17 (1H, dd, $J=9.03$ 、 9.03 Hz)、8.48 (1H, d, $J=5.37\text{ Hz}$)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 480 ($M^+ + 1$)

$[\alpha]_D^{24} - 45.8^\circ$ (c 0.5, CHCl_3)

実施例30 : N- {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2-フルオロフェニル} -N'- [(1R)-1- (4-フルオロフェニル) エチル] ウレア

4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2-フルオロアニリン（30 mg）をクロロホルム（1 ml）、トリエチルアミン（0.1 ml）に溶解した後、クロロホルム（0.2 ml）に溶解したトリホスゲン（35 mg）を加えて室温で1時間攪拌した。次にクロロホルム（0.2 ml）に溶解した（1R）-1-（4-フルオロフェニル）エチルアミン（35 mg）を加え、室温で10時間攪拌した。これをクロロホルム/メタノール展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を34 mg、収率74%で得た。
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.50 (3H, d, $J=6.83\text{ Hz}$)、4.03 (6H, s)、4.97 (1H, m)、5.55 (1H, d, $J=6.59\text{ Hz}$)、6.46 (1H, d, $J=5.37\text{ Hz}$)、6.87–6.96 (3H, overlapped)、7.01 (1H, dd, $J=8.78$ 、 8.78 Hz)、7.33 (2H, dd, $J=8.54$ 、 5.37 Hz)、7.42 (1H, s)、7.50 (1H, s)、8.17 (1H, dd, $J=9.03$ 、 9.03 Hz)

H z)、8.48 (1H、d、J=5.37 Hz)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 480 (M⁺+1)

[α]_D²⁵+45.0° (c 0.5, CHCl₃)

実施例31: N-{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -3-フルオロフェニル} -N' -[1-(4-フルオロフェニル) エチル] ウレア

4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -3-フルオロアニリン (79 mg) をクロロホルム (2 ml)、トリエチルアミン (0.2 ml) に溶解した後、クロロホルム (0.4 ml) に溶解したトリホスゲン (70 mg) を加えて室温で1時間攪拌した。次にクロロホルム (0.4 ml) に溶解した1-(4-フルオロフェニル) エチルアミン (70 mg) を加え、室温で10時間攪拌した。これをクロロホルム/メタノール展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を55 mg、収率46%で得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.48 (3H、d、J=6.83 Hz)、4.00 (3H、s)、4.05 (3H、s)、4.98 (1H、m)、5.55 (1H、d、J=7.08 Hz)、6.37 (1H、d、J=5.37 Hz)、7.00 (2H、dd、J=8.54, 8.54 Hz)、7.00 (1H、overlapped)、7.10 (1H、dd、J=8.78, 8.78 Hz)、7.28 (2H、dd、J=8.54, 5.37 Hz)、7.33 (1H、s)、7.38 (1H、s)、7.46 (1H、dd、J=12.18, 2.44 Hz)、7.58 (1H、s)、8.44 (1H、d、J=5.37 Hz)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 478 (M-1)

実施例32: N-{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -3-フルオロフェニル} -N' -[(1S) -1-(4-フルオロフェニル) エチル] ウレア

4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -3-フルオロアニリン (30 mg) をクロロホルム (1 ml)、トリエチルアミン (0.1 ml) に溶解した後、クロロホルム (0.2 ml) に溶解したトリホスゲン (35 mg) を加えて室温で1時間攪拌した。次にクロロホルム (0.2 ml) に溶解した (1S) -1-(4-フルオロフェニル) エチルアミン (35 mg) を加え、室温で10時間攪拌した。これをクロロホルム/メタノール展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を55 mg、収率46%で得た。

ロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 27 mg、収率 59% で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.48 (3H, d, $J=6.83\text{ Hz}$)、4.00 (3H, s)、4.05 (3H, s)、4.98 (1H, m)、5.55 (1H, d, $J=7.08\text{ Hz}$)、6.37 (1H, d, $J=5.37\text{ Hz}$)、7.00 (2H, dd, $J=8.54, 8.54\text{ Hz}$)、7.00 (1H, overlapped)、7.10 (1H, dd, $J=8.78, 8.78\text{ Hz}$)、7.28 (2H, dd, $J=8.54, 5.37\text{ Hz}$)、7.33 (1H, s)、7.38 (1H, s)、7.46 (1H, dd, $J=12.18, 2.44\text{ Hz}$)、7.58 (1H, s)、8.44 (1H, d, $J=5.37\text{ Hz}$)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 480 (M^++1)

$[\alpha]_D^{24} -45.4^\circ$ (c 0.5, CHCl_3)

実施例 33 : N- {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -3-フルオロフェニル} -N' - [(1R) -1- (4-フルオロフェニル) エチル] ウレア

4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -3-フルオロアニリン (30 mg) をクロロホルム (1 ml)、トリエチルアミン (0.1 ml) に溶解した後、クロロホルム (0.2 ml) に溶解したトリホスゲン (35 mg) を加えて室温で 1 時間攪拌した。次にクロロホルム (0.2 ml) に溶解した (1R) -1- (4-フルオロフェニル) エチルアミン (35 mg) を加え、室温で 10 時間攪拌した。これをクロロホルム/メタノール展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 30 mg、収率 66% で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.48 (3H, d, $J=6.83\text{ Hz}$)、4.00 (3H, s)、4.05 (3H, s)、4.98 (1H, m)、5.55 (1H, d, $J=7.08\text{ Hz}$)、6.37 (1H, d, $J=5.37\text{ Hz}$)、7.00 (2H, dd, $J=8.54, 8.54\text{ Hz}$)、7.00 (1H, overlapped)、7.10 (1H, dd, $J=8.78, 8.78\text{ Hz}$)、7.28 (2H, dd, $J=8.54, 5.37\text{ Hz}$)、7.33 (1H, s)、7.38 (1H, s)、7.46 (1H, dd, $J=12.18, 2.44\text{ Hz}$)、7.58 (1H, s)、8.44 (1H, d, $J=5.37\text{ Hz}$)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 480 (M^++1)

$[\alpha]_D^{25} + 44.7^\circ$ (c 0.5, CHCl_3)

実施例 34: N-[(1S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル]-N'-[4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル]ウレア

4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]アニリン (70 mg) をクロロホルム (1 ml)、トリエチルアミン (0.1 ml) に溶解した後、クロロホルム (0.2 ml) に溶解したトリホスゲン (33 mg) を加えて室温で 75 分攪拌した。次にクロロホルム (0.2 ml) に溶解した (1S)-1-(4-ブロモフェニル)エチルアミン (46 mg) を加え、室温で 10 時間攪拌した。これをクロロホルム/メタノール展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 68 mg、収率 55% で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.45 (3H, d, $J=7.07\text{ Hz}$)、4.02 (3H, s)、4.04 (3H, s)、4.95 (1H, m)、5.37 (1H, d, $J=7.32\text{ Hz}$)、6.42 (1H, d, $J=5.36\text{ Hz}$)、7.00 (1H, s)、7.08 (2H, dd, $J=8.78\text{ Hz}$)、7.20 (2H, d, $J=8.29\text{ Hz}$)、7.37 (2H, dd, $J=8.78\text{ Hz}$)、7.39 (1H, s)、7.44 (2H, d, $J=8.29\text{ Hz}$)、7.55 (1H, s)、8.45 (1H, d, $J=5.36\text{ Hz}$)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 520、522 ($M-1$)

$[\alpha]_D^{25} - 33.0^\circ$ (c 0.5, CHCl_3)

実施例 35: N-{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}-N'-[(1S)-1-(4-ニトロフェニル)エチル]ウレア

4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]アニリン (70 mg) をクロロホルム (1 ml)、トリエチルアミン (0.14 ml) に溶解した後、クロロホルム (0.2 ml) に溶解したトリホスゲン (33 mg) を加えて室温で 75 分攪拌した。次にクロロホルム (0.2 ml) に溶解した (1S)-1-(4-ニトロフェニル)エチルアミン塩酸塩 (47 mg) を加え、室温で 10 時間攪拌した。これをクロロホルム/メタノール展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 69 mg、収率 60% で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.52 (3H, d, $J=7.07\text{ Hz}$)、4.03 (3H, s)、4.04 (3H, s)、5.11 (1H, m)、5.26

(1H、d、 $J=6.83\text{ Hz}$)、6.43 (1H、d、 $J=5.36\text{ Hz}$)、
 6.81 (1H、s)、7.12 (2H、d、 $J=8.78\text{ Hz}$)、7.40
 (2H、d、 $J=8.78\text{ Hz}$)、7.41 (1H、s)、7.51 (2H、d、
 $J=8.78\text{ Hz}$)、7.55 (1H、s)、8.19 (2H、d、 $J=8.7$
 8 Hz)、8.46 (1H、d、 $J=5.36\text{ Hz}$)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 487 ($M-1$)

$[\alpha]_D^{25} - 27.0^\circ$ (c 0.25, CHCl_3)

実施例 36 : N- {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} -N' - [(1R) -1- (4-ニトロフェニル) エチル] ウレア

4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] アニリン (70 mg) をクロロホルム (1 ml)、トリエチルアミン (0.14 ml) に溶解した後、クロロホルム (0.2 ml) に溶解したトリホスゲン (33 mg) を加えて室温で75分攪拌した。次にクロロホルム (0.2 ml) に溶解した (1R) -1- (4-ニトロフェニル) エチルアミン塩酸塩 (47 mg) を加え、室温で10時間攪拌した。これをクロロホルム/メタノール展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を16 mg、収率13%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.52 (3H、d、 $J=7.07\text{ Hz}$)、4.03 (3H、s)、4.04 (3H、s)、5.11 (1H、m)、5.24 (1H、d、 $J=6.83\text{ Hz}$)、6.43 (1H、d、 $J=5.36\text{ Hz}$)、6.76 (1H、s)、7.12 (2H、d、 $J=8.78\text{ Hz}$)、7.40 (2H、d、 $J=8.78\text{ Hz}$)、7.41 (1H、s)、7.51 (2H、d、 $J=8.78\text{ Hz}$)、7.55 (1H、s)、8.19 (2H、d、 $J=8.7$
 8 Hz)、8.46 (1H、d、 $J=5.36\text{ Hz}$)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 487 ($M-1$)

$[\alpha]_D^{25} + 28.0^\circ$ (c 0.5, CHCl_3)

実施例 37 : N- {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} -N' - [(1S) -1-フェニルプロピル] ウレア

4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] アニリン (70 mg) をクロロホルム (1 ml)、トリエチルアミン (0.1 ml) に溶解した後、クロロホルム (0.2 ml) に溶解したトリホスゲン (33 mg) を加えて室温で

75分攪拌した。次にクロロホルム(0.2ml)に溶解した(1S)-1-フェニルプロピルアミン(31mg)を加え、室温で10時間攪拌した。これをクロロホルム/メタノール展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を62mg、収率57%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0.91 (3H, d, $J=7.56\text{ Hz}$)、1.82 (2H, m)、4.02 (3H, s)、4.03 (3H, s)、4.71 (1H, m)、5.32 (1H, d, $J=7.08\text{ Hz}$)、6.41 (1H, d, $J=5.37\text{ Hz}$)、6.87 (1H, s)、7.07 (2H, d, $J=9.02\text{ Hz}$)、7.28–7.36 (8H, overlapped)、7.40 (1H, s)、7.54 (1H, s)、8.45 (1H, d, $J=5.37\text{ Hz}$)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 456 ($M-1$)

$[\alpha]_D^{25} -34.7^\circ$ (c 0.25, CHCl_3)

実施例38 : N-{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} -N'-[(1R) -1-フェニルプロピル] ウレア

4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] アニリン(70mg)をクロロホルム(1ml)、トリエチルアミン(0.1ml)に溶解した後、クロロホルム(0.2ml)に溶解したトリホスゲン(33mg)を加えて室温で75分攪拌した。次にクロロホルム(0.2ml)に溶解した(1R)-1-フェニルプロピルアミン(31mg)を加え、室温で10時間攪拌した。これをクロロホルム/メタノール展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を75mg、収率69%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0.93 (3H, d, $J=7.56\text{ Hz}$)、1.84 (2H, m)、4.03 (3H, s)、4.04 (3H, s)、4.70 (1H, m)、5.09 (1H, d, $J=7.08\text{ Hz}$)、6.42 (1H, d, $J=5.37\text{ Hz}$)、6.54 (1H, s)、7.08 (2H, d, $J=9.03\text{ Hz}$)、7.29–7.38 (8H, overlapped)、7.41 (1H, s)、7.54 (1H, s)、8.45 (1H, d, $J=5.37\text{ Hz}$)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 456 ($M-1$)

$[\alpha]_D^{25} +34.4^\circ$ (c 0.5, CHCl_3)

実施例41 : N-{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェ

ニル}-N'-[(1S)-1-(4-メチルフェニル)エチル]ウレア

4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]アニリン(70mg)をクロロホルム(1ml)、トリエチルアミン(0.1ml)に溶解した後、クロロホルム(0.2ml)に溶解したトリホスゲン(33mg)を加えて室温で75分攪拌した。次にクロロホルム(0.2ml)に溶解した(1S)-1-(4-メチルフェニル)エチルアミン(31mg)を加え、室温で10時間攪拌した。これをクロロホルム/メタノール展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を52mg、収率48%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.49 (3H, d, $J=6.83\text{ Hz}$)、2.33 (3H, s)、4.02 (3H, s)、4.03 (3H, s)、4.53 (1H, m)、5.15 (1H, d, $J=6.83\text{ Hz}$)、6.41 (1H, d, $J=5.37\text{ Hz}$)、6.68 (1H, s)、7.07 (2H, d, $J=8.78\text{ Hz}$)、7.15 (2H, d, $J=7.81\text{ Hz}$)、7.24 (2H, d, $J=7.81\text{ Hz}$)、7.35 (2H, d, $J=8.78\text{ Hz}$)、7.40 (1H, s)、7.54 (1H, s)、8.45 (1H, d, $J=5.37\text{ Hz}$)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 456 ($M-1$)

$[\alpha]_{\text{D}}^{24} -32.0^\circ$ ($c 0.5$, CHCl_3)

実施例42: N-{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}-N'-[(1R)-1-(4-メチルフェニル)エチル]ウレア

4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]アニリン(70mg)をクロロホルム(1ml)、トリエチルアミン(0.1ml)に溶解した後、クロロホルム(0.2ml)に溶解したトリホスゲン(33mg)を加えて室温で75分攪拌した。次にクロロホルム(0.2ml)に溶解した(1R)-1-(4-メチルフェニル)エチルアミン(31mg)を加え、室温で10時間攪拌した。これをクロロホルム/メタノール展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を68mg、収率63%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.49 (3H, d, $J=6.83\text{ Hz}$)、2.33 (3H, s)、4.02 (3H, s)、4.03 (3H, s)、4.93 (1H, m)、5.18 (1H, d, $J=7.07\text{ Hz}$)、6.41 (1H, d, $J=5.37\text{ Hz}$)、6.72 (1H, s)、7.07 (2H, d, $J=8.7$

8 Hz)、7.15 (2H、d、J=8.05 Hz)、7.24 (2H、d、J=8.05 Hz)、7.35 (2H、d、J=8.78 Hz)、7.40 (1H、s)、7.54 (1H、s)、8.45 (1H、d、J=5.37 Hz)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 456 (M-1)

$[\alpha]_D^{24} + 31.7^\circ$ (c 0.5, CHCl₃)

実施例 43 : N-[(1S)-2,3-ジヒドロ-1H-1-インデニル]-N'-{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}ウレア

4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]アニリン (70 mg) をクロロホルム (1 ml)、トリエチルアミン (0.1 ml) に溶解した後、クロロホルム (0.2 ml) に溶解したトリホスゲン (33 mg) を加えて室温で 75 分攪拌した。次にクロロホルム (0.2 ml) に溶解した (S)-1-アミノインダン (31 mg) を加え、室温で 10 時間攪拌した。これをクロロホルム/メタノール展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 43 mg、収率 40% で得た。

¹H-NMR (CDCl₃+CD₃OD) : 1.83 (1H、m)、2.64 (1H、m)、2.89 (1H、m)、2.99 (1H、m)、4.06 (3H、s)、4.07 (3H、s)、5.38 (1H、t、J=7.32 Hz)、6.47 (1H、d、J=5.37 Hz)、7.11 (2H、d、J=8.54 Hz)、7.23 (3H、overlapped)、7.37 (2H、overlapped)、7.52 (2H、d、J=8.54 Hz)、7.59 (1H、s)、8.40 (1H、d、J=5.37 Hz)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 454 (M-1)

$[\alpha]_D^{24} + 10.0^\circ$ (c 0.5, CHCl₃)

実施例 44 : N-[(1R)-2,3-ジヒドロ-1H-1-インデニル]-N'-{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}ウレア

4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]アニリン (70 mg) をクロロホルム (1 ml)、トリエチルアミン (0.1 ml) に溶解した後、クロロホルム (0.2 ml) に溶解したトリホスゲン (33 mg) を加えて室温で

75分攪拌した。次にクロロホルム (0.2 ml) に溶解した (R) - 1 - アミノインダン (31 mg) を加え、室温で10時間攪拌した。これをクロロホルム/メタノール展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を35 mg、収率32%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.81 (1H, m)、2.63 (1H, m)、2.87 (1H, m)、2.97 (1H, m)、4.05 (6H, s)、5.39 (1H, t, $J=7.56\text{ Hz}$)、6.44 (1H, d, $J=5.37\text{ Hz}$)、7.10 (2H, d, $J=8.78\text{ Hz}$)、7.23 (3H, overlapped)、7.36 (1H, brd, $J=6.83\text{ Hz}$)、7.38 (1H, s)、7.57 (1H, s)、8.41 (1H, d, $J=5.37\text{ Hz}$)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 454 ($M-1$)

$[\alpha]_D^{24} - 9.5^\circ$ (c 0.25, CHCl_3)

実施例45 : N - [(1R) - 1 - (3-ブロモフェニル) エチル] - N' - {4 - [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} ウレア

4 - [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] アニリン (70 mg) をクロロホルム (1 ml)、トリエチルアミン (0.14 ml) に溶解した後、クロロホルム (0.2 ml) に溶解したトリホスゲン (33 mg) を加えて室温で75分攪拌した。次にクロロホルム (0.2 ml) に溶解した (1R) - 1 - (3-ブロモフェニル) エチルアミン塩酸塩 (54 mg) を加え、室温で10時間攪拌した。これをクロロホルム/メタノール展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を70 mg、収率57%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.43 (3H, d, $J=6.83\text{ Hz}$)、4.01 (3H, s)、4.03 (3H, s)、4.97 (1H, m)、5.72 (1H, d, $J=7.32\text{ Hz}$)、6.41 (1H, d, $J=5.37\text{ Hz}$)、7.07 (2H, d, $J=8.78\text{ Hz}$)、7.16 (1H, t, $J=7.81\text{ Hz}$)、7.24 (1H, d, $J=7.81\text{ Hz}$)、7.25 - 7.40 (3H, overlapped)、7.44 (2H, overlapped)、7.55 (1H, s)、8.44 (1H, d, $J=5.37\text{ Hz}$)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 520、522 ($M-1$)

$[\alpha]_D^{24} + 34.3^\circ$ (c 0.5, CHCl_3)

実施例 46 : N-[(1S)-1-(3-ブロモフェニル)エチル]-N'-[4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル] ウレア

4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] アニリン (70 mg) をクロロホルム (1 ml)、トリエチルアミン (0.14 ml) に溶解した後、クロロホルム (0.2 ml) に溶解したトリホスゲン (33 mg) を加えて室温で75分攪拌した。次にクロロホルム (0.2 ml) に溶解した (1S)-1-(3-ブロモフェニル) エチルアミン塩酸塩 (54 mg) を加え、室温で10時間攪拌した。これをクロロホルム/メタノール展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を76 mg、収率62%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.46 (3H、d、 $J=6.83\text{ Hz}$)、4.02 (3H、s)、4.04 (3H、s)、4.98 (1H、m)、5.38 (1H、d、 $J=7.32\text{ Hz}$)、6.42 (1H、d、 $J=5.37\text{ Hz}$)、6.69 (1H、s)、7.09 (2H、d、 $J=9.03\text{ Hz}$)、7.19 (1H、t、 $J=7.81\text{ Hz}$)、7.26 (1H、overlapped with CHCl_3)、7.37-7.40 (4H、overlapped)、7.47 (1H、s)、7.55 (1H、s)、8.45 (1H、d、 $J=5.37\text{ Hz}$)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 520、522 ($M-1$)

$[\alpha]_D^{24} -33.5^\circ$ (c 0.5, CHCl_3)

実施例 47 : N-[(1S)-1-(4-クロロフェニル)エチル]-N'-[4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル] ウレア

4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] アニリン (70 mg) をクロロホルム (1 ml)、トリエチルアミン (0.1 ml) に溶解した後、クロロホルム (0.2 ml) に溶解したトリホスゲン (33 mg) を加えて室温で75分攪拌した。次にクロロホルム (0.2 ml) に溶解した (1S)-1-(4-クロロフェニル) エチルアミン (36 mg) を加え、室温で10時間攪拌した。これをクロロホルム/メタノール展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を61 mg、収率54%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$) : 1.47 (3H、d、 $J=6.83\text{ Hz}$)、4.05 (3H、s)、4.06 (3H、s)、4.95 (1H、q、

$J = 6.83 \text{ Hz}$)、 6.44 (1H、d、 $J = 5.37 \text{ Hz}$)、 7.08 (2H、d、 $J = 8.78 \text{ Hz}$)、 7.31 (4H、singlet like、overlapped)、 7.36 (1H、s)、 7.47 (2H、d、 $J = 8.78 \text{ Hz}$)、 7.58 (1H、s)、 8.37 (1H、d、 $J = 5.37 \text{ Hz}$)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 476 ($M-1$)

$[\alpha]_D^{24} - 30.3^\circ$ (c 0.5, CHCl_3)

実施例 48 : N-[(1R)-1-(4-クロロフェニル)エチル]-N'-{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}ウレア

4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]アニリン (70 mg) をクロロホルム (1 ml)、トリエチルアミン (0.1 ml) に溶解した後、クロロホルム (0.2 ml) に溶解したトリホスゲン (33 mg) を加えて室温で 75 分攪拌した。次にクロロホルム (0.2 ml) に溶解した (1R)-1-(4-クロロフェニル)エチルアミン (36 mg) を加え、室温で 10 時間攪拌した。これをクロロホルム/メタノール展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 70 mg、収率 62% で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.46 (3H、d、 $J = 6.83 \text{ Hz}$)、 4.03 (3H、s)、 4.04 (3H、s)、 4.96 (1H、q、 $J = 6.83 \text{ Hz}$)、 6.41 (1H、d、 $J = 5.37 \text{ Hz}$)、 7.06 (2H、d、 $J = 9.03 \text{ Hz}$)、 7.28 (4H、doublet like、overlapped)、 7.37 (1H、s)、 7.42 (2H、d、 $J = 9.03 \text{ Hz}$)、 7.56 (1H、s)、 8.40 (1H、d、 $J = 5.37 \text{ Hz}$)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 476 ($M-1$)

$[\alpha]_D^{24} + 30.3^\circ$ (c 0.5, CHCl_3)

実施例 49 : N-{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}-N'-[(1S)-1-(3-メトキシフェニル)エチル]ウレア

4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]アニリン (70 mg) をクロロホルム (1 ml)、トリエチルアミン (0.1 ml) に溶解した後、クロロホルム (0.2 ml) に溶解したトリホスゲン (33 mg) を加えて室温で 75 分攪拌した。次にクロロホルム (0.2 ml) に溶解した (1S)-1-(3-メトキシフェニル)エチルアミン (35 mg) を加え、室温で 10 時間攪

拌した。これをクロロホルム／メタノール展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を67mg、収率60%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.47 (3H, d, $J=6.83\text{ Hz}$)、3.79 (3H, s)、4.04 (6H, s)、4.95 (1H, q, $J=6.83\text{ Hz}$)、6.41 (1H, d, $J=5.37\text{ Hz}$)、6.79 (1H, dd, $J=7.81, 2.20\text{ Hz}$)、6.90 (1H, d, $J=2.20\text{ Hz}$)、6.94 (1H, d, $J=7.81\text{ Hz}$)、7.06 (2H, d, $J=8.78\text{ Hz}$)、7.25 (1H, t, $J=7.81\text{ Hz}$)、7.38 (1H, s)、7.41 (2H, d, $J=8.78\text{ Hz}$)、7.56 (1H, s)、8.40 (1H, d, $J=5.37\text{ Hz}$)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 472 ($M-1$)

$[\alpha]_D^{24} -25.2^\circ$ ($c 0.5$, CHCl_3)

実施例50 : N-{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} -N' - [(1R) -1- (3-メトキシフェニル) エチル] ウレア

4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] アニリン (70mg) をクロロホルム (1ml)、トリエチルアミン (0.1ml) に溶解した後、クロロホルム (0.2ml) に溶解したトリホスゲン (33mg) を加えて室温で75分攪拌した。次にクロロホルム (0.2ml) に溶解した (1R) -1- (3-メトキシフェニル) エチルアミン (35mg) を加え、室温で10時間攪拌した。これをクロロホルム／メタノール展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を53mg、収率47%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.46 (3H, d, $J=6.83\text{ Hz}$)、3.75 (3H, s)、4.00 (3H, s)、4.03 (3H, s)、4.95 (1H, m)、5.59 (1H, d, $J=7.07\text{ Hz}$)、6.40 (1H, d, $J=5.37\text{ Hz}$)、6.77 (1H, dd, $J=7.81, 2.20\text{ Hz}$)、6.88 (1H, d, $J=2.20\text{ Hz}$)、6.91 (1H, d, $J=7.81\text{ Hz}$)、7.05 (2H, d, $J=8.78\text{ Hz}$)、7.23 (1H, t, $J=7.81\text{ Hz}$)、7.28 (1H, s)、7.36 (2H, d, $J=8.78\text{ Hz}$)、7.39 (1H, s)、7.54 (1H, s)、8.43 (1H, d, $J=5.37\text{ Hz}$)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 472 ($M-1$)

$[\alpha]_D^{24} + 25.8^\circ$ (c 0.5, CHCl_3)

実施例 5 1 : N - { 4 - [(6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリル) オキシ] フェニル } - N' - [(1 S) - 1 - (2 - メトキシフェニル) エチル] ウレア

4 - [(6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリル) オキシ] アニリン (70 mg) をクロロホルム (1 ml) 、トリエチルアミン (0.1 ml) に溶解した後、クロロホルム (0.2 ml) に溶解したトリホスゲン (33 mg) を加えて室温で 75 分攪拌した。次にクロロホルム (0.2 ml) に溶解した (1 S) - 1 - (2 - メトキシフェニル) エチルアミン (35 mg) を加え、室温で 10 時間攪拌した。これをクロロホルム/メタノール展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 67 mg 、収率 59 % で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.49 (3 H, d, $J=6.83\text{ Hz}$) 、 3.81 (3 H, s) 、 4.01 (3 H, s) 、 4.04 (3 H, s) 、 5.19 (1 H, m) 、 5.74 (1 H, br) 、 6.42 (1 H, d, $J=5.37\text{ Hz}$) 、 6.90 (1 H, d, $J=7.81\text{ Hz}$) 、 6.94 (1 H, t, $J=6.59\text{ Hz}$) 、 7.08 (2 H, d, $J=8.78\text{ Hz}$) 、 7.22 - 7.29 (2 H, overlapped) 、 7.38 (2 H, d, $J=8.78\text{ Hz}$) 、 7.40 (1 H, s) 、 7.55 (1 H, s) 、 8.46 (1 H, d, $J=5.37\text{ Hz}$)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 472 ($M-1$)

$[\alpha]_D^{24} - 17.7^\circ$ (c 0.5, CHCl_3)

実施例 5 2 : N - { 4 - [(6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリル) オキシ] フェニル } - N' - [(1 R) - 1 - (2 - メトキシフェニル) エチル] ウレア

4 - [(6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリル) オキシ] アニリン (70 mg) をクロロホルム (1 ml) 、トリエチルアミン (0.1 ml) に溶解した後、クロロホルム (0.2 ml) に溶解したトリホスゲン (33 mg) を加えて室温で 75 分攪拌した。次にクロロホルム (0.2 ml) に溶解した (1 R) - 1 - (2 - メトキシフェニル) エチルアミン (35 mg) を加え、室温で 10 時間攪拌した。これをクロロホルム/メタノール展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 64 mg 、収率 57 % で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.48 (3H, d, $J=6.83\text{ Hz}$)、3.76 (3H, s)、4.00 (3H, s)、4.04 (3H, s)、5.20 (1H, m)、5.86 (1H, br)、6.42 (1H, d, $J=5.37\text{ Hz}$)、6.87 (1H, d, $J=8.29\text{ Hz}$)、6.92 (1H, t, $J=7.32\text{ Hz}$)、7.07 (2H, d, $J=9.03\text{ Hz}$)、7.22 (1H, t, $J=7.32\text{ Hz}$)、7.26 (1H, overlapped with CHCl_3)、7.39 (2H, d, $J=9.03\text{ Hz}$)、7.40 (1H, s)、7.55 (1H, s)、8.43 (1H, d, $J=5.37\text{ Hz}$)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 472 ($M-1$)

$[\alpha]_{\text{D}}^{24} +17.8^\circ$ (c 0.5, CHCl_3)

実施例 53 : N- { 4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル } -N' - [(1S) -1- (4-メトキシフェニル) エチル] ウレア

4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] アニリン (70 mg) をクロロホルム (1 ml)、トリエチルアミン (0.1 ml) に溶解した後、クロロホルム (0.2 ml) に溶解したトリホスゲン (33 mg) を加えて室温で 75 分攪拌した。次にクロロホルム (0.2 ml) に溶解した (1S) -1- (4-メトキシフェニル) エチルアミン (35 mg) を加え、室温で 10 時間攪拌した。これをクロロホルム/メタノール展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 63 mg、収率 57% で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.48 (3H, d, $J=6.83\text{ Hz}$)、3.78 (3H, s)、4.02 (3H, s)、4.03 (3H, s)、4.92 (1H, m)、5.26 (1H, d, $J=6.83\text{ Hz}$)、6.41 (1H, d, $J=5.37\text{ Hz}$)、6.87 (2H, d, $J=8.78\text{ Hz}$)、6.87 (1H, s)、7.07 (2H, d, $J=8.78\text{ Hz}$)、7.27 (2H, d, $J=8.78\text{ Hz}$)、7.35 (2H, d, $J=8.78\text{ Hz}$)、7.39 (1H, s)、7.54 (1H, s)、8.44 (1H, d, $J=5.37\text{ Hz}$)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 472 ($M-1$)

$[\alpha]_{\text{D}}^{24} -33.0^\circ$ (c 0.5, CHCl_3)

実施例 54 : N- { 4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル } -N' - [(1R) -1- (4-メトキシフェニル) エチル] ウレア

4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]アニリン (70 mg) をクロロホルム (1 ml)、トリエチルアミン (0.1 ml) に溶解した後、クロロホルム (0.2 ml) に溶解したトリホスゲン (33 mg) を加えて室温で 75 分攪拌した。次にクロロホルム (0.2 ml) に溶解した (1R)-1-(4-メトキシフェニル)エチルアミン (35 mg) を加え、室温で 10 時間攪拌した。これをクロロホルム/メタノール展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 56 mg、収率 50% で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.47 (3H, d, $J=6.83\text{ Hz}$)、3.77 (3H, s)、4.01 (3H, s)、4.03 (3H, s)、4.92 (1H, m)、5.37 (1H, d, $J=6.83\text{ Hz}$)、6.40 (1H, d, $J=5.37\text{ Hz}$)、6.85 (2H, d, $J=8.72\text{ Hz}$)、7.03 (1H, s)、7.06 (2H, d, $J=9.03\text{ Hz}$)、7.25 (2H, d, $J=9.03\text{ Hz}$)、7.35 (2H, d, $J=8.78\text{ Hz}$)、7.39 (1H, s)、7.54 (1H, s)、8.44 (1H, d, $J=5.37\text{ Hz}$)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 472 ($M-1$)

$[\alpha]_D^{24} +34.3^\circ$ (c 0.5, CHCl_3)

実施例 55 : N-[(1R)-1-(3-ブロモフェニル)エチル]-N'-{2-クロロ-4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}ウレア

2-クロロ-4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]アニリン (83 mg) をクロロホルム (2 ml)、トリエチルアミン (0.2 ml) に溶解した後、クロロホルム (0.4 ml) に溶解したトリホスゲン (70 mg) を加えて室温で 1 時間攪拌した。次にクロロホルム (0.4 ml) に溶解した (1R)-1-(3-ブロモフェニル)エチルアミン (70 mg) を加え、室温で 10 時間攪拌した。これをクロロホルム/メタノール展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 64 mg、収率 46% で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.49 (3H, d, $J=6.08\text{ Hz}$)、4.02 (3H, s)、4.03 (3H, s)、4.95 (1H, m)、5.89 (1H, d, $J=6.59\text{ Hz}$)、6.46 (1H, d, $J=5.37\text{ Hz}$)、7.05-7.10 (2H, overlapped)、7.16 (1H, d, J

= 2.68 Hz)、7.20 (1H、dd、 $J=7.81$ 、 7.81 Hz)、7.30 (1H、d、 $J=7.81$ Hz)、7.38 (1H、m)、7.41 (1H、s)、7.50 (1H、s)、7.52 (1H、s)、8.27 (1H、d、 $J=9.03$ Hz)、8.48 (1H、d、 $J=5.37$ Hz)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 554、556 ($M-1$)

$[\alpha]_D^{24} + 32.3^\circ$ (c 0.5, CHCl_3)

実施例 56 : N-[(1R)-1-(3-ブロモフェニル)エチル]-N'-{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]-2,5-ジメチルフェニル}ウレア

4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]-2,5-ジメチルアニリン (83 mg) をクロロホルム (2 ml)、トリエチルアミン (0.2 ml) に溶解した後、クロロホルム (0.4 ml) に溶解したトリホスゲン (70 mg) を加えて室温で1時間攪拌した。次にクロロホルム (0.4 ml) に溶解した (1R)-1-(3-ブロモフェニル)エチルアミン (70 mg) を加え、室温で10時間攪拌した。これをクロロホルム/メタノール展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を63 mg、収率45%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.47 (3H、d、 $J=7.08$ Hz)、2.12 (3H、s)、2.13 (3H、s)、4.04 (3H、s)、4.05 (3H、s)、4.97 (1H、m)、5.26 (1H、d、 $J=7.32$ Hz)、6.26 (1H、s)、6.29 (1H、d、 $J=5.37$ Hz)、6.92 (1H、s)、7.21 (1H、dd、 $J=7.81$ 、 7.81 Hz)、7.28 (1H、d、 $J=7.81$ Hz)、7.39 (1H、d、 $J=7.81$ Hz)、7.42 (1H、s)、7.48 (1H、s)、7.54 (1H、s)、7.57 (1H、s)、8.44 (1H、d、 $J=5.37$ Hz)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 548、550 ($M-1$)

$[\alpha]_D^{24} - 7.6^\circ$ (c 0.5, CHCl_3)

実施例 57 : N-[(1R)-1-(3-ブロモフェニル)エチル]-N'-{3-クロロ-4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}ウレア

3-クロロ-4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]アニリン

(78 mg) をクロロホルム (2 ml)、トリエチルアミン (0.2 ml) に溶解した後、クロロホルム (0.4 ml) に溶解したトリホスゲン (70 mg) を加えて室温で1時間攪拌した。次にクロロホルム (0.4 ml) に溶解した (1R) - 1 - (3-ブロモフェニル) エチルアミン (70 mg) を加え、室温で10時間攪拌した。これをクロロホルム/メタノール展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を41 mg、収率31%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.45 (3H, d, $J=6.83\text{ Hz}$)、4.01 (3H, s)、4.05 (3H, s)、4.95 (1H, m)、5.87 (1H, d, $J=7.32\text{ Hz}$)、6.28 (1H, d, $J=5.37\text{ Hz}$)、7.09 (1H, d, $J=8.78\text{ Hz}$)、7.17 (1H, dd, $J=7.81, 7.81\text{ Hz}$)、7.26 (2H, overlapped)、7.35 (1H, d, $J=7.81\text{ Hz}$)、7.40 (1H, s)、7.46 (1H, s)、7.59 (1H, s)、7.62 (1H, d, $J=2.44\text{ Hz}$)、7.67 (1H, s)、8.41 (1H, d, $J=5.37\text{ Hz}$)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 554、556 ($M-1$)

$[\alpha]_D^{24} + 43.4^\circ$ (c 0.5, CHCl_3)

実施例58 : N - [(1R) - 1 - (3-ブロモフェニル) エチル] - N' - { 4 - [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] - 2-メチルフェニル } ウレア

4 - [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] - 2-メチルアニリン (82 mg) をクロロホルム (2 ml)、トリエチルアミン (0.2 ml) に溶解した後、クロロホルム (0.4 ml) に溶解したトリホスゲン (70 mg) を加えて室温で1時間攪拌した。次にクロロホルム (0.4 ml) に溶解した (1R) - 1 - (3-ブロモフェニル) エチルアミン (70 mg) を加え、室温で10時間攪拌した。これをクロロホルム/メタノール展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を17 mg、収率12%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.47 (3H, d, $J=6.83\text{ Hz}$)、2.17 (3H, s)、4.03 (3H, s)、4.04 (3H, s)、4.96 (1H, m)、5.19 (1H, d, $J=7.08\text{ Hz}$)、6.25 (1H, s)、6.48 (1H, d, $J=5.12\text{ Hz}$)、7.01 (1H, s)、7.

0.3 (1H, overlapped)、7.21 (1H, dd, $J=7.81$ 、 7.81 Hz)、7.27 (1H, overlapped)、7.38 (1H, d, $J=8.29\text{ Hz}$)、7.42 (1H, s)、7.48 (1H, s)、7.52 (1H, s)、7.62 (1H, d, $J=9.51\text{ Hz}$)、8.41 (1H, d, $J=5.12\text{ Hz}$)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 534、536 ($M-1$)

$[\alpha]_D^{24} -17.0^\circ$ (c 0.5, CHCl_3)

実施例 59 : N-[(1R)-1-(3-ブロモフェニル)エチル]-N'-[4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]-2-メトキシフェニル]ウレア

4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]-2-メトキシアニリン (91 mg) をクロロホルム (2 ml)、トリエチルアミン (0.2 ml) に溶解した後、クロロホルム (0.4 ml) に溶解したトリホスゲン (70 mg) を加えて室温で1時間攪拌した。次にクロロホルム (0.4 ml) に溶解した (1R)-1-(3-ブロモフェニル)エチルアミン (70 mg) を加え、室温で10時間攪拌した。これをクロロホルム/メタノール展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を23 mg、収率15%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.51 (3H, d, $J=6.83\text{ Hz}$)、3.76 (3H, s)、4.04 (3H, s)、4.05 (3H, s)、4.94 (1H, m)、5.14 (1H, d, $J=6.59\text{ Hz}$)、6.45 (1H, d, $J=5.12\text{ Hz}$)、6.67 (1H, d, $J=2.68\text{ Hz}$)、6.77 (1H, dd, $J=8.78$ 、 2.44 Hz)、6.87 (1H, s)、7.23 (1H, dd, $J=7.81$ 、 7.81 Hz)、7.33 (1H, d, $J=7.81\text{ Hz}$)、7.41 (1H, overlapped)、7.42 (1H, s)、7.53 (1H, s)、7.55 (1H, s)、8.16 (1H, d, $J=8.73\text{ Hz}$)、8.46 (1H, d, $J=5.12\text{ Hz}$)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 550、552 ($M-1$)

$[\alpha]_D^{24} +16.2^\circ$ (c 0.5, CHCl_3)

実施例 60 : N-[(1R)-1-(3-ブロモフェニル)エチル]-N'-[4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]-2-(トリフルオロ

メチル) フェニル] ウレア

4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]-2-(トリフルオロメチル)アニリン(82mg)をクロロホルム(2ml)、トリエチルアミン(0.2ml)に溶解した後、クロロホルム(0.4ml)に溶解したトリホスゲン(70mg)を加えて室温で1時間攪拌した。次にクロロホルム(0.4ml)に溶解した(1R)-1-(3-ブロモフェニル)エチルアミン(70mg)を加え、室温で10時間攪拌した。これをクロロホルム/メタノール展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を39mg、収率29%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.50 (3H, d, $J=7.08\text{ Hz}$)、4.04 (3H, s)、4.05 (3H, s)、4.94 (1H, m)、5.51 (1H, d, $J=6.59\text{ Hz}$)、6.45 (1H, d, $J=5.37\text{ Hz}$)、6.72 (1H, s)、7.22 (1H, dd, $J=7.81, 7.56\text{ Hz}$)、7.28-7.34 (2H, overlapped)、7.39-7.41 (2H, overlapped)、7.44 (1H, s)、7.50 (2H, s)、8.13 (1H, d, $J=9.03\text{ Hz}$)、8.50 (1H, d, $J=5.37\text{ Hz}$)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 588、590 ($M-1$)

$[\alpha]_D^{24} +42.6^\circ$ (c 0.5, CHCl_3)

実施例61 : N-[(1R)-1-(3-ブロモフェニル)エチル]-N'-[4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]-3-メトキシフェニル]ウレア

4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]-3-メトキシアニリン(79mg)をクロロホルム(2ml)、トリエチルアミン(0.2ml)に溶解した後、クロロホルム(0.4ml)に溶解したトリホスゲン(70mg)を加えて室温で1時間攪拌した。次にクロロホルム(0.4ml)に溶解した(1R)-1-(3-ブロモフェニル)エチルアミン(70mg)を加え、室温で10時間攪拌した。これをクロロホルム/メタノール展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を39mg、収率29%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.46 (3H, d, $J=6.83\text{ Hz}$)、3.

7.0 (3H, s)、4.01 (3H, s)、4.04 (3H, s)、4.98 (1H, m)、5.76 (1H, d, $J=7.32$ Hz)、6.30 (1H, d, $J=5.37$ Hz)、6.67 (1H, dd, $J=8.54$, 2.44 Hz)、6.99 (1H, d, $J=8.54$ Hz)、7.17 (1H, dd, $J=7.81$, 7.56 Hz)、7.27 (1H, overlapped)、7.35 (1H, d, $J=8.05$ Hz)、7.40 (1H, s)、7.46–7.48 (3H, overlapped)、7.61 (1H, s)、8.39 (1H, d, $J=5.37$ Hz)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 550、552 ($M-1$)

$[\alpha]_D^{24} -28.0^\circ$ (c 0.5, CHCl_3)

実施例 62 : N-[(1R)-1-(3-プロモフェニル) エチル] -N' -{ 4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2, 3-ジメチルフェニル } ウレア

4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2, 3-ジメチルアニリン (79 mg) をクロロホルム (2 ml)、トリエチルアミン (0.2 ml) に溶解した後、クロロホルム (0.4 ml) に溶解したトリホスゲン (70 mg) を加えて室温で1時間攪拌した。次にクロロホルム (0.4 ml) に溶解した (1R)-1-(3-プロモフェニル) エチルアミン (70 mg) を加え、室温で10時間攪拌した。これをクロロホルム/メタノール展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を34 mg、収率26%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.46 (3H, d, $J=7.07$ Hz)、2.11 (3H, s)、2.18 (3H, s)、4.05 (3H, s)、4.06 (3H, s)、4.99 (1H, m)、5.12 (1H, d, $J=7.32$ Hz)、6.27 (1H, d, $J=5.37$ Hz)、6.31 (1H, s)、6.99 (1H, d, $J=8.72$ Hz)、7.20 (1H, dd, $J=7.81$, 7.81 Hz)、7.27 (1H, overlapped)、7.35–7.39 (2H, overlapped)、7.45 (1H, s)、7.46 (1H, s)、7.59 (1H, s)、8.43 (1H, d, $J=5.37$ Hz)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 548、550 ($M-1$)

$[\alpha]_D^{24} -31.3^\circ$ (c 0.5, CHCl_3)

実施例 63 : N-[(1R)-1-(3-ブロモフェニル)エチル]-N'-{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]-2-フルオロフェニル}ウレア

4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]-2-フルオロアニリン (79 mg) をクロロホルム (2 ml)、トリエチルアミン (0.2 ml) に溶解した後、クロロホルム (0.4 ml) に溶解したトリホスゲン (70 mg) を加えて室温で1時間攪拌した。次にクロロホルム (0.4 ml) に溶解した (1R)-1-(3-ブロモフェニル)エチルアミン (70 mg) を加え、室温で10時間攪拌した。これをクロロホルム/メタノール展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 58 mg、収率 43% で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.48 (3H, d, $J=7.07\text{ Hz}$)、4.02 (3H, s)、4.03 (3H, s)、4.96 (1H, m)、5.76 (1H, d, $J=6.83\text{ Hz}$)、6.47 (1H, d, $J=5.37\text{ Hz}$)、6.89 (1H, dd, $J=11.47, 2.44\text{ Hz}$)、6.94 (1H, dd, $J=8.78, 2.44\text{ Hz}$)、7.05 (1H, brs)、7.19 (1H, dd, $J=7.81, 7.81\text{ Hz}$)、7.28 (1H, d, $J=7.81\text{ Hz}$)、7.37 (1H, ddd, $J=7.81, 1.71, 1.22\text{ Hz}$)、7.42 (1H, s)、7.49 (1H, dd, $J=1.71, 1.71\text{ Hz}$)、7.50 (1H, s)、8.18 (1H, dd, $J=9.03, 9.03\text{ Hz}$)、8.47 (1H, d, $J=5.37\text{ Hz}$)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 538、540 ($M-1$)

$[\alpha]_D^{24} + 53.4^\circ$ (c 0.5, CHCl_3)

実施例 64 : N-(3-フルオロ-4-{ [6-メトキシ-7-(3-モルホリノプロポキシ)-4-キノリル]オキシ}フェニル)-N'-[1-(4-フルオロフェニル)エチル]ウレア

3-フルオロ-4-{ [6-メトキシ-7-(3-モルホリノプロポキシ)-4-キノリル]オキシ}アニリン (30 mg) をクロロホルム (3 ml)、トリエチルアミン (0.3 ml) に溶解した後、クロロホルム (0.2 ml) に溶解したトリホスゲン (17 mg) を加えて室温で25分間攪拌した。次にクロロホルム (0.2 ml) に溶解した1-(4-フルオロフェニル)エチルアミン (1

2 mg) を加え、室温で5時間攪拌した。これをクロロホルム/メタノール展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を22 mg、収率52%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : δ 1.50 (d, $J=6.8$ Hz, 3H), 2.09–2.15 (m, 2H), 2.48 (br, 4H), 2.57 (t, $J=7.1$ Hz, 2H), 3.71–3.73 (m, 4H), 4.02 (s, 3H), 4.24 (t, $J=6.6$ Hz, 2H), 4.96–5.00 (m, 1H), 5.28 (br, 1H), 6.37 (d, $J=4.4$ Hz, 1H), 7.00–7.05 (m, 3H), 7.12 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.32 (dd, $J=5.4, 8.5$ Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.48 (dd, $J=2.4, 12.2$ Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 8.44 (d, $J=5.1$ Hz, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 593 (M^++1)

実施例65 : N-[1-(3,4-ジフルオロフェニル)エチル]-N'-(3-フルオロ-4-{[6-メトキシ-7-(3-モルホリノプロポキシ)-4-キノリル]オキシ}フェニル)ウレア

3-フルオロ-4-{[6-メトキシ-7-(3-モルホリノプロポキシ)-4-キノリル]オキシ}アニリン (30 mg) をクロロホルム (3 ml)、トリエチルアミン (0.3 ml) に溶解した後、クロロホルム (0.2 ml) に溶解したトリホスゲン (17 mg) を加えて室温で25分間攪拌した。次にクロロホルム (0.2 ml) に溶解した1-(3,4-ジフルオロフェニル)エチルアミン (14 mg) を加え、室温で5時間攪拌した。これをクロロホルム/メタノール展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を12 mg、収率29%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : δ 1.47 (d, $J=6.8$ Hz, 3H), 2.08–2.15 (m, 2H), 2.48 (br, 4H), 2.57 (t, $J=7.1$ Hz, 2H), 3.72 (t, $J=4.4$ Hz, 4H), 4.03 (s, 3H), 4.24 (t, $J=6.6$ Hz, 2H), 4.95–5.00 (m, 1H), 5.34 (br, 1H), 6.37 (d, $J=4.4$ Hz, 1H), 7.02–7.22 (m, 5H), 7.41 (s, 1H), 7.49 (d

d, $J=2.4, 12.2\text{ Hz}$, 1H), 7.57 (s, 1H), 8.45 (d, $J=5.4\text{ Hz}$, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 609 (M^+-1)

実施例 66: N-[1-(2,4-ジフルオロフェニル)エチル]-N'-(3-フルオロ-4-{[6-メトキシ-7-(3-モルホリノプロポキシ)-4-キノリル]オキシ}フェニル)ウレア

3-フルオロ-4-{[6-メトキシ-7-(3-モルホリノプロポキシ)-4-キノリル]オキシ}アニリン (30 mg) をクロロホルム (3 ml)、トリエチルアミン (0.3 ml) に溶解した後、クロロホルム (0.2 ml) に溶解したトリホスゲン (17 mg) を加えて室温で 25 分間攪拌した。次にクロロホルム (0.2 ml) に溶解した 1-(2,4-ジフルオロフェニル)エチルアミン (14 mg) を加え、室温で 5 時間攪拌した。これをクロロホルム/メタノール展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 25 mg、収率 57% で得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1.54 (d, $J=6.6\text{ Hz}$, 3H), 2.11–2.16 (m, 2H), 2.49 (br, 4H), 2.58 (t, $J=6.8\text{ Hz}$, 2H), 3.73 (t, $J=4.6\text{ Hz}$, 4H), 4.03 (s, 3H), 4.26 (t, $J=6.8\text{ Hz}$, 2H), 5.13–5.19 (m, 1H), 6.37 (d, $J=5.4\text{ Hz}$, 1H), 6.57 (s, 1H), 6.79–6.88 (m, 2H), 6.97–7.06 (m, 1H), 7.14 (t, $J=8.8\text{ Hz}$, 1H), 7.29–7.35 (m, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.49 (dd, $J=2.4, 12.2\text{ Hz}$, 1H), 7.56 (s, 1H), 8.45 (d, $J=5.4\text{ Hz}$, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 609 (M^+-1)

実施例 67: N-(2-フルオロ-4-{[6-メトキシ-7-(3-モルホリノプロポキシ)-4-キノリル]オキシ}フェニル)-N'-[1-(4-フルオロフェニル)エチル]ウレア

2-フルオロ-4-{[6-メトキシ-7-(3-モルホリノプロポキシ)-4-キノリル]オキシ}アニリン (30 mg) をクロロホルム (3 ml)、トリエチルアミン (0.3 ml) に溶解した後、クロロホルム (0.2 ml) に溶解

したトリホスゲン (17 mg) を加えて室温で25分間攪拌した。次にクロロホルム (0.2 ml) に溶解した1-(4-フルオロフェニル) エチルアミン (12 mg) を加え、室温で5時間攪拌した。これをクロロホルム/メタノール展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を31 mg、収率73%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : δ 1.53 (d, $J=6.8$ Hz, 3H), 2.09–2.16 (m, 2H), 2.48 (br, 4H), 2.57 (t, $J=7.1$ Hz, 2H), 3.72 (t, $J=4.9$ Hz, 4H), 4.01 (s, 3H), 4.26 (t, $J=6.8$ Hz, 2H), 4.95–4.99 (m, 1H), 5.04 (d, $J=6.8$ Hz, 1H), 6.46 (d, $J=5.1$ Hz, 1H), 6.48 (d, $J=2.9$ Hz, 1H), 6.89–6.96 (m, 2H), 7.05 (t, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.35 (dd, $J=5.4, 8.8$ Hz, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 8.16 (t, $J=9.0$ Hz, 1H), 8.48 (d, $J=5.4$ Hz, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 591 (M^+-1)

実施例68 : N-[1-(3,4-ジフルオロフェニル)エチル]-N'-(2-フルオロ-4-{[6-メトキシ-7-(3-モルホリノプロポキシ)-4-キノリル]オキシ}フェニル)ウレア

2-フルオロ-4-{[6-メトキシ-7-(3-モルホリノプロポキシ)-4-キノリル]オキシ}アニリン (30 mg) をクロロホルム (3 ml)、トリエチルアミン (0.3 ml) に溶解した後、クロロホルム (0.2 ml) に溶解したトリホスゲン (17 mg) を加えて室温で25分間攪拌した。次にクロロホルム (0.2 ml) に溶解した1-(3,4-ジフルオロフェニル) エチルアミン (14 mg) を加え、室温で5時間攪拌した。これをクロロホルム/メタノール展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を27 mg、収率60%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : δ 1.52 (d, $J=6.8$ Hz, 3H), 2.09–2.16 (m, 2H), 2.49 (br, 4H), 2.58 (t, $J=7.1$ Hz, 2H), 3.73 (t, $J=4.6$ Hz, 4H), 4.

0.1 (s, 3H), 4.26 (t, $J=6.6$ Hz, 2H), 4.95–5.00 (m, 1H), 5.09 (d, $J=6.8$ Hz, 1H), 6.47 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 6.54 (d, $J=3.2$ Hz, 1H), 6.91–6.96 (m, 2H), 7.09–7.23 (m, 3H), 7.42 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 8.14 (t, $J=8.8$ Hz, 2H), 8.48 (d, $J=5.1$ Hz, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 609 (M^+-1)

実施例 69: N-[1-(2,4-ジフルオロフェニル)エチル]-N'-(2-フルオロ-4-{[6-メトキシ-7-(3-モルホリノプロポキシ)-4-キノリル]オキシ}フェニル)ウレア

2-フルオロ-4-{[6-メトキシ-7-(3-モルホリノプロポキシ)-4-キノリル]オキシ}アニリン (30 mg) をクロロホルム (3 ml)、トリエチルアミン (0.3 ml) に溶解した後、クロロホルム (0.2 ml) に溶解したトリホスゲン (17 mg) を加えて室温で 25 分間攪拌した。次にクロロホルム (0.2 ml) に溶解した 1-(2,4-ジフルオロフェニル)エチルアミン (14 mg) を加え、室温で 5 時間攪拌した。これをクロロホルム/メタノール展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 29 mg、収率 66% で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1.55 (d, $J=6.6$ Hz, 3H), 2.09–2.16 (m, 2H), 2.49 (br, 4H), 2.58 (t, $J=6.8$ Hz, 2H), 3.73 (t, $J=4.6$ Hz, 4H), 4.01 (s, 3H), 4.27 (t, $J=6.8$ Hz, 2H), 5.14–5.17 (m, 1H), 5.22 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 6.46 (d, $J=5.1$ Hz, 1H), 6.50 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 6.80–6.88 (m, 2H), 6.91–7.00 (m, 2H), 7.33 (dd, $J=8.5, 14.6$ Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 8.14 (t, $J=8.8$ Hz, 2H), 8.48 (d, $J=5.4$ Hz, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 609 (M^+-1)

実施例 70: N-{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2-フルオロフェニル}-N'-[1-(1,3-チアゾール-2-イル)エチ

ル]ウレア

4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]-2-フルオロアニリン(30mg)をクロロホルム(1ml)、トリエチルアミン(0.1ml)に溶解した後、クロロホルム(0.2ml)に溶解したトリホスゲン(35mg)を加えて室温で1時間攪拌した。次にクロロホルム(0.2ml)に溶解した1-(1,3-チアゾール-2-イル)-1-エチルアミン(35mg)を加え、室温で10時間攪拌した。これをクロロホルム/メタノール展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を35mg、収率79%で得た。
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 1.70 (d, $J=7.1\text{ Hz}$, 3H), 4.04 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 5.37-5.42 (m, 1H), 5.80 (d, $J=7.3\text{ Hz}$, 1H), 6.49 (d, $J=5.1\text{ Hz}$, 1H), 6.93-6.98 (m, 2H), 7.01 (br, 1H), 7.31 (d, $J=3.0\text{ Hz}$, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.74 (d, $J=3.2\text{ Hz}$, 1H), 8.17 (d, $J=9.3\text{ Hz}$, 1H), 8.50 (d, $J=5.4\text{ Hz}$, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 469 (M^++1)

実施例71: N-{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]-2-フルオロフェニル}-N'-[(1S)-1-(1,3-チアゾール-2-イル)エチル]ウレア

4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]-2-フルオロアニリン(30mg)をクロロホルム(1ml)、トリエチルアミン(0.1ml)に溶解した後、クロロホルム(0.2ml)に溶解したトリホスゲン(35mg)を加えて室温で1時間攪拌した。次にクロロホルム(0.2ml)に溶解した(1S)-1-(1,3-チアゾール-2-イル)-1-エチルアミン(35mg)を加え、室温で10時間攪拌した。これをクロロホルム/メタノール展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を30mg、収率66%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 1.71 (d, $J=6.8\text{ Hz}$, 3H), 4.07 (s, 3H), 4.10 (s, 3H), 5.34-5.39 (m, 1H), 6.60 (d, $J=6.1\text{ Hz}$, 1H), 6.61 (s, 1H),

6.90 (dd, $J=2.7, 11.0$ Hz, 1H), 6.97–6.99 (m, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.70 (d, $J=3.4$ Hz, 1H), 7.74 (br, 1H), 7.77 (s, 1H), 8.33 (dd, $J=9.0, 9.0$ Hz, 1H), 8.47 (d, $J=6.1$ Hz, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 469 (M^++1)

$[\alpha]_D^{25} -39.2^\circ$ (c 0.5, CHCl_3)

実施例 72 : N- {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2-フルオロフェニル} -N' - [(1R) -1- (1, 3-チアゾール-2-イル) エチル] ウレア

4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2-フルオロアニリン (30 mg) をクロロホルム (1 ml)、トリエチルアミン (0.1 ml) に溶解した後、クロロホルム (0.2 ml) に溶解したトリホスゲン (35 mg) を加えて室温で1時間攪拌した。次にクロロホルム (0.2 ml) に溶解した (1R) -1- (1, 3-チアゾール-2-イル) -1-エチルアミン (35 mg) を加え、室温で10時間攪拌した。これをクロロホルム/メタノール展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を28 mg、収率62%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : δ 1.70 (d, $J=7.1$ Hz, 3H), 4.06 (s, 3H), 4.07 (s, 3H), 5.35–5.42 (m, 1H), 6.48 (d, $J=6.8$ Hz, 1H), 6.55 (d, $J=5.9$ Hz, 1H), 6.91 (dd, $J=2.7, 11.2$ Hz, 1H), 6.94–6.98 (m, 1H), 7.28 (d, $J=3.2$ Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.60 (br, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.71 (d, $J=3.4$ Hz, 1H), 8.26 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 8.48 (d, $J=5.6$ Hz, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 469 (M^++1)

$[\alpha]_D^{25} +40.7^\circ$ (c 0.5, CHCl_3)

実施例 73 : N- {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -3-フルオロフェニル} -N' - [1- (1, 3-チアゾール-2-イル) エチ

ル] ウレア

4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]-3-フルオロアニリン(30mg)をクロロホルム(1ml)、トリエチルアミン(0.1ml)に溶解した後、クロロホルム(0.2ml)に溶解したトリホスゲン(35mg)を加えて室温で1時間攪拌した。次にクロロホルム(0.2ml)に溶解した1-(1,3-チアゾール-2-イル)-1-エチルアミン(35mg)を加え、室温で10時間攪拌した。これをクロロホルム/メタノール展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を39mg、収率87%で得た。
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 1.69 (d, $J=6.8\text{ Hz}$, 3H), 4.03 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 5.33-5.42 (m, 1H), 5.95 (d, $J=7.3\text{ Hz}$, 1H), 6.39 (dd, $J=1.0, 5.1\text{ Hz}$, 1H), 7.05 (dd, $J=1.5, 8.8\text{ Hz}$, 1H), 7.13 (d, $J=8.8, 8.8\text{ Hz}$, 1H), 7.34 (d, $J=3.2\text{ Hz}$, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.53 (d, $J=2.4, 12.2\text{ Hz}$, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.74 (d, $J=3.2\text{ Hz}$, 1H), 8.47 (d, $J=5.4\text{ Hz}$, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 469 (M^++1)

実施例74: N-{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]-2-メトキシフェニル}-N'-[1-(1,3-チアゾール-2-イル)エチル] ウレア

4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]-2-メトキシアニリン(816mg)をクロロホルム(40ml)、トリエチルアミン(2.0ml)に溶解した後、クロロホルム(1.0ml)に溶解したトリホスゲン(368mg)を加えて室温で1時間攪拌した。次にクロロホルム(1.0ml)に溶解した1-(1,3-チアゾール-2-イル)-1-エチルアミン(352mg)を加え、室温で一晩攪拌した。水(40ml)を加えて10分間攪拌後、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を溜去し、クロロホルム/アセトンで展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物860mg(72%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 1.69 (d, $J=6.8\text{ Hz}$,

3 H), 3.83 (s, 3 H), 4.06 (s, 3 H), 4.07 (s, 3 H), 5.37-5.45 (m, 1 H), 5.67 (d, $J=7.3$ Hz, 1 H), 6.51 (d, $J=5.4$ Hz, 1 H), 6.70 (d, $J=2.4$ Hz, 1 H), 6.79 (dd, $J=2.4, 8.8$ Hz, 1 H), 7.02 (s, 1 H), 7.30 (d, $J=3.4$ Hz, 1 H), 7.53 (s, 1 H), 7.57 (s, 1 H), 7.73 (d, $J=3.4$ Hz, 1 H), 8.19 (d, $J=8.8$ Hz, 1 H), 8.47 (d, $J=5.4$ Hz, 1 H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 481 (M^++1)

実施例 75: N- {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2-メトキシフェニル} -N' - [(1S) -1- (1, 3-チアゾール-2-イル) エチル] ウレア

4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2-メトキシアニリン (30 mg) をクロロホルム (1 ml)、トリエチルアミン (0.1 ml) に溶解した後、クロロホルム (0.2 ml) に溶解したトリホスゲン (35 mg) を加えて室温で1時間攪拌した。次にクロロホルム (0.2 ml) に溶解した (1S) -1- (1, 3-チアゾール-2-イル) -1-エチルアミン (35 mg) を加え、室温で10時間攪拌した。これをクロロホルム/メタノール展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を33 mg、収率75%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1.68 (d, $J=6.8$ Hz, 3 H), 3.78 (s, 3 H), 4.05 (s, 3 H), 4.07 (s, 3 H), 5.38-5.45 (m, 1 H), 6.08 (d, $J=7.6$ Hz, 1 H), 6.52 (d, $J=5.6$ Hz, 1 H), 6.67 (d, $J=2.4$ Hz, 1 H), 6.77 (dd, $J=2.7, 8.8$ Hz, 1 H), 7.21 (s, 1 H), 7.30 (d, $J=3.4$ Hz, 1 H), 7.57 (s, 1 H), 7.59 (s, 1 H), 7.72 (d, $J=3.2$ Hz, 1 H), 8.21 (d, $J=8.8$ Hz, 1 H), 8.46 (d, $J=5.6$ Hz, 1 H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 481 (M^++1)

$[\alpha]_D^{25} -16.4^\circ$ (c 0.5, CHCl_3)

実施例 76: N- {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2-

ーメトキシフェニル}ーN'ー[(1R)ー1ー(1,3ーチアゾールー2ーイル)エチル]ウレア

4ー[(6,7ージメトキシー4ーキノリル)オキシ]ー2ーメトキシアニリン(30mg)をクロロホルム(1ml)、トリエチルアミン(0.1ml)に溶解した後、クロロホルム(0.2ml)に溶解したトリホスゲン(35mg)を加えて室温で1時間攪拌した。次にクロロホルム(0.2ml)に溶解した(1R)ー1ー(1,3ーチアゾールー2ーイル)ー1ーエチルアミン(35mg)を加え、室温で10時間攪拌した。これをクロロホルム/メタノール展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を36mg、収率82%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) : δ 1.68 (d, $J=6.8\text{ Hz}$, 3H), 3.78 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 4.07 (s, 3H), 5.38ー5.45 (m, 1H), 6.08 (d, $J=7.6\text{ Hz}$, 1H), 6.52 (d, $J=5.6\text{ Hz}$, 1H), 6.67 (d, $J=2.4\text{ Hz}$, 1H), 6.77 (dd, $J=2.7, 8.8\text{ Hz}$, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.30 (d, $J=3.4\text{ Hz}$, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.72 (d, $J=3.2\text{ Hz}$, 1H), 8.21 (d, $J=8.8\text{ Hz}$, 1H), 8.46 (d, $J=5.6\text{ Hz}$, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 481 ($M^+ + 1$)

$[\alpha]_D^{24} + 14.1^\circ$ (c 0.5, CHCl_3)

実施例77: Nー{4ー[(6,7ージメトキシー4ーキノリル)オキシ]フェニル}ーN'ー[1ー(1,3ーチアゾールー2ーイル)エチル]ウレア

4ー[(6,7ージメトキシー4ーキノリル)オキシ]アニリン(30mg)をクロロホルム(1ml)、トリエチルアミン(0.1ml)に溶解した後、クロロホルム(0.2ml)に溶解したトリホスゲン(35mg)を加えて室温で1時間攪拌した。次にクロロホルム(0.2ml)に溶解した1ー(1,3ーチアゾールー2ーイル)ー1ーエチルアミン(35mg)を加え、室温で10時間攪拌した。これをクロロホルム/メタノール展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を36mg、収率78%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) : δ 1.69 (d, $J=7.1\text{ Hz}$,

3 H), 4.06 (s, 3 H), 4.07 (s, 3 H), 5.34–5.40 (m, 1 H), 6.51 (d, $J=6.6$ Hz, 1 H), 6.70 (s, 1 H), 7.05 (d, $J=9.0$ Hz, 1 H), 7.20 (d, $J=3.2$ Hz, 1 H), 7.64 (s, 1 H), 7.65 (d, $J=3.2$ Hz, 1 H), 7.72 (d, $J=9.0$ Hz, 1 H), 7.89 (s, 1 H), 8.26 (d, $J=6.6$ Hz, 1 H), 8.91 (s, 1 H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 451 (M^++1)

実施例 78: N-{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル}-N'-[(1S)-1-(1, 3-チアゾール-2-イル) エチル] ウレア

4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] アニリン (30 mg) をクロロホルム (1 ml)、トリエチルアミン (0.1 ml) に溶解した後、クロロホルム (0.2 ml) に溶解したトリホスゲン (35 mg) を加えて室温で 1 時間攪拌した。次にクロロホルム (0.2 ml) に溶解した (1S)-1-(1, 3-チアゾール-2-イル)-1-エチルアミン (35 mg) を加え、室温で 10 時間攪拌した。これをクロロホルム/メタノール展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 31 mg、収率 68% で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1.68 (d, $J=6.8$ Hz, 3 H), 4.09 (s, 3 H), 4.10 (s, 3 H), 5.32–5.38 (m, 1 H), 6.51 (d, $J=6.3$ Hz, 1 H), 6.55 (br, 1 H), 7.06 (d, $J=8.8$ Hz, 1 H), 7.22 (d, $J=3.2$ Hz, 1 H), 7.64 (d, $J=1.2$ Hz, 1 H), 7.66 (d, $J=3.4$ Hz, 1 H), 7.67 (s, 1 H), 7.79 (s, 1 H), 8.31 (d, $J=6.3$ Hz, 1 H), 8.59 (s, 1 H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 451 (M^++1)

$[\alpha]_D^{25} -24.6^\circ$ (c 0.5, CHCl_3)

実施例 79: N-{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル}-N'-[(1R)-1-(1, 3-チアゾール-2-イル) エチル] ウレア

4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] アニリン (30 mg)

をクロロホルム（1 ml）、トリエチルアミン（0.1 ml）に溶解した後、クロロホルム（0.2 ml）に溶解したトリホスゲン（35 mg）を加えて室温で1時間攪拌した。次にクロロホルム（0.2 ml）に溶解した（1R）-1-（1,3-チアゾール-2-イル）-1-エチルアミン（35 mg）を加え、室温で10時間攪拌した。これをクロロホルム/メタノール展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を28 mg、収率62%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : δ 1.69 (d, $J=7.1$ Hz, 3H), 4.11 (s, 3H), 4.12 (s, 3H), 5.31-5.37 (m, 1H), 6.51 (d, $J=6.6$ Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 7.05 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J=3.2$ Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.65 (d, $J=3.2$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 8.26 (d, $J=6.6$ Hz, 1H), 8.91 (s, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 451 (M^++1)

$[\alpha]_D^{24} + 23.9^\circ$ (c 0.5, CHCl_3)

実施例 80 : N- { 4 - [(6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリル) オキシ] - 3 - メトキシフェニル } - N' - [1 - (1 , 3 - チアゾール - 2 - イル) エチル] ウレア

4 - [(6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリル) オキシ] - 3 - メトキシアニリン（30 mg）をクロロホルム（1 ml）、トリエチルアミン（0.1 ml）に溶解した後、クロロホルム（0.2 ml）に溶解したトリホスゲン（35 mg）を加えて室温で1時間攪拌した。次にクロロホルム（0.2 ml）に溶解した1-（1,3-チアゾール-2-イル）-1-エチルアミン（35 mg）を加え、室温で10時間攪拌した。これをクロロホルム/メタノール展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を28 mg、収率62%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : δ 1.69 (d, $J=6.8$ Hz, 3H), 3.71 (s, 3H), 4.09 (s, 3H), 4.10 (s, 3H), 5.34-5.39 (m, 1H), 6.38 (d, $J=6.3$ Hz, 1H), 6.70 (br, 1H), 6.94 (dd, $J=2.2, 8.5$ Hz, 1H), 6.99 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J=3.2$ Hz, 1H),

7.66 (d, $J=2.9$ Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.73 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 8.23 (d, $J=6.6$ Hz, 1H), 8.78 (br, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 479 (M^+-1)

実施例 81: N- {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -3-メトキシフェニル} -N' - [(1S) -1- (1, 3-チアゾール-2-イル) エチル] ウレア

4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -3-メトキシアニリン (30 mg) をクロロホルム (1 ml)、トリエチルアミン (0.1 ml) に溶解した後、クロロホルム (0.2 ml) に溶解したトリホスゲン (35 mg) を加えて室温で1時間攪拌した。次にクロロホルム (0.2 ml) に溶解した (1S) -1- (1, 3-チアゾール-2-イル) -1-エチルアミン (35 mg) を加え、室温で10時間攪拌した。これをクロロホルム/メタノール展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を31 mg、収率72%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1.70 (d, $J=6.8$ Hz, 3H), 3.70 (s, 3H), 4.11 (s, 3H), 4.13 (s, 3H), 5.33-5.39 (m, 1H), 6.39 (d, $J=6.6$ Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 7.18 (d, $J=3.2$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J=3.4$ Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 8.17 (d, $J=6.6$ Hz, 1H), 9.16 (s, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 479 (M^+-1)

$[\alpha]_D^{25} = -24.0^\circ$ (c 0.5, CHCl_3)

実施例 82: N- {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -3-メトキシフェニル} -N' - [(1R) -1- (1, 3-チアゾール-2-イル) エチル] ウレア

4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -3-メトキシアニリン (30 mg) をクロロホルム (1 ml)、トリエチルアミン (0.1 ml) に溶解した後、クロロホルム (0.2 ml) に溶解したトリホスゲン (35 mg)

を加えて室温で1時間攪拌した。次にクロロホルム (0.2 ml) に溶解した (1R)-1-(1,3-チアゾール-2-イル)-1-エチルアミン (35 mg) を加え、室温で10時間攪拌した。これをクロロホルム/メタノール展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を31 mg、収率71%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : δ 1.68 (d, $J=6.8$ Hz, 3H), 3.71 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 4.07 (s, 3H), 5.35-5.43 (m, 1H), 6.36 (d, $J=6.1$ Hz, 1H), 6.48 (s, 1H), 6.86 (dd, $J=2.2, 8.5$ Hz, 1H), 7.00 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J=3.4$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.67 (d, $J=3.2$ Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.33 (d, $J=5.9$ Hz, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 479 (M^++1)

$[\alpha]_D^{25} +26.7^\circ$ (c 0.5, CHCl_3)

実施例83: N-[4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-N'-[1-(1,3-チアゾール-2-イル)エチル]ウレア

4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]-2-(トリフルオロメチル)アニリン (30 mg) をクロロホルム (1 ml)、トリエチルアミン (0.1 ml) に溶解した後、クロロホルム (0.2 ml) に溶解したトリホスゲン (35 mg) を加えて室温で1時間攪拌した。次にクロロホルム (0.2 ml) に溶解した1-(1,3-チアゾール-2-イル)-1-エチルアミン (35 mg) を加え、室温で10時間攪拌した。これをクロロホルム/メタノール展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を29 mg、収率68%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : δ 1.71 (d, $J=7.1$ Hz, 3H), 4.08 (s, 3H), 4.12 (s, 3H), 5.34-5.40 (m, 1H), 6.29 (br, 1H), 6.61 (d, $J=6.1$ Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.30 (d, $J=3.4$ Hz, 1H), 7.3

8 (dd, $J=2.9, 9.0$ Hz, 1H), 7.44 (d, $J=2.9$ Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.72 (d, $J=3.2$ Hz, 1H), 7.87 (br, 1H), 8.27 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 8.50 (d, $J=6.1$ Hz, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 517 (M^+-1)

実施例 84: N-[4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-N'-[(1S)-1-(1,3-チアゾール-2-イル)エチル]ウレア

4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]-2-(トリフルオロメチル)アニリン (30 mg) をクロロホルム (1 ml)、トリエチルアミン (0.1 ml) に溶解した後、クロロホルム (0.2 ml) に溶解したトリホスゲン (35 mg) を加えて室温で 1 時間攪拌した。次にクロロホルム (0.2 ml) に溶解した (1S)-1-(1,3-チアゾール-2-イル)-1-エチルアミン (35 mg) を加え、室温で 10 時間攪拌した。これをクロロホルム/メタノール展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 29 mg、収率 68% で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1.70 (d, $J=6.8$ Hz, 3H), 4.07 (s, 3H), 4.10 (s, 3H), 5.34-5.41 (m, 1H), 6.26 (d, $J=6.8$ Hz, 1H), 6.58 (d, $J=5.9$ Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.30 (d, $J=3.2$ Hz, 1H), 7.37 (dd, $J=2.9, 9.0$ Hz, 1H), 7.44 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.72 (d, $J=3.4$ Hz, 1H), 7.75 (br, 1H), 8.23 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 8.51 (d, $J=5.9$ Hz, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 517 (M^+-1)

$[\alpha]_D^{25} -34.3^\circ$ (c 0.5, CHCl_3)

実施例 85: N-[4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-N'-[(1R)-1-(1,3-チアゾール-2-イル)エチル]ウレア

4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]-2-(トリフルオロ

メチル) アニリン (30 mg) をクロロホルム (1 ml)、トリエチルアミン (0.1 ml) に溶解した後、クロロホルム (0.2 ml) に溶解したトリホスゲン (35 mg) を加えて室温で1時間攪拌した。次にクロロホルム (0.2 ml) に溶解した (1R)-1-(1,3-チアゾール-2-イル)-1-エチルアミン (35 mg) を加え、室温で10時間攪拌した。これをクロロホルム/メタノール展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を30 mg、収率71%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : δ 1.70 (d, $J=6.8$ Hz, 3H), 4.06 (s, 3H), 4.09 (s, 3H), 5.35-5.42 (m, 1H), 6.33 (d, $J=7.1$ Hz, 1H), 6.55 (d, $J=5.9$ Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.30 (d, $J=3.2$ Hz, 1H), 7.36 (dd, $J=2.9, 9.0$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J=2.9$ Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.71 (d, $J=3.4$ Hz, 1H), 8.20 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 8.51 (d, $J=5.9$ Hz, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 517 (M^+-1)

$[\alpha]_D^{25} +36.6^\circ$ (c 0.5, CHCl_3)

実施例86 : N-{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ]-2,5-ジメチルフェニル}-N'-[(1S)-1-(1,3-チアゾール-2-イル) エチル] ウレア

4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ]-2,5-ジメチルアニリン (30 mg) をクロロホルム (1 ml)、トリエチルアミン (0.1 ml) に溶解した後、クロロホルム (0.2 ml) に溶解したトリホスゲン (35 mg) を加えて室温で1時間攪拌した。次にクロロホルム (0.2 ml) に溶解した (1S)-1-(1,3-チアゾール-2-イル)-1-エチルアミン (35 mg) を加え、室温で10時間攪拌した。これをクロロホルム/メタノール展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を30 mg、収率68%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : δ 1.68 (d, $J=6.8$ Hz, 3H), 2.10 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 4.09 (s, 3H),

4. 11 (s, 3H), 5. 33-5. 39 (m, 1H), 6. 29 (br, 1H), 6. 47 (d, $J=6.1$ Hz, 1H), 6. 92 (s, 1H), 7. 16 (br, 1H), 7. 63 (s, 1H), 7. 67 (d, $J=3.2$ Hz, 1H), 7. 75 (s, 1H), 7. 84 (s, 1H), 8. 38 (d, $J=6.1$ Hz, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 479 (M^++1)

$[\alpha]_D^{25} +10.6^\circ$ (c 0.5, $CHCl_3$)

実施例 87: N-{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2, 5-ジメチルフェニル} -N' -[(1R) -1-(1, 3-チアゾール-2-イル) エチル] ウレア

4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2, 5-ジメチルアニリン (30 mg) をクロロホルム (1 ml)、トリエチルアミン (0.1 ml) に溶解した後、クロロホルム (0.2 ml) に溶解したトリホスゲン (35 mg) を加えて室温で1時間攪拌した。次にクロロホルム (0.2 ml) に溶解した (1R) -1-(1, 3-チアゾール-2-イル) -1-エチルアミン (35 mg) を加え、室温で10時間攪拌した。これをクロロホルム/メタノール展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を30 mg、収率68%で得た。

1H -NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1. 67 (d, $J=6.8$ Hz, 3H), 2. 12 (s, 3H), 2. 25 (s, 3H), 4. 07 (s, 3H), 4. 07 (s, 3H), 5. 35-5. 42 (m, 1H), 6. 13 (d, $J=7.1$ Hz, 1H), 6. 38 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 6. 92 (s, 1H), 6. 98 (s, 1H), 7. 27 (d, $J=3.2$ Hz, 1H), 7. 60 (s, 1H), 7. 65 (s, 1H), 7. 68 (d, $J=3.4$ Hz, 1H), 8. 42 (d, $J=5.6$ Hz, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 479 (M^++1)

$[\alpha]_D^{25} -9.0^\circ$ (c 0.5, $CHCl_3$)

実施例 88: N-{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2-フルオロフェニル} -N' -[1-(4-メチル-1, 3-チアゾール-2-イル) エチル] ウレア

4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]-2-フルオロアニリン(30mg)をクロロホルム(1ml)、トリエチルアミン(0.1ml)に溶解した後、クロロホルム(0.2ml)に溶解したトリホスゲン(35mg)を加えて室温で1時間攪拌した。次にクロロホルム(0.2ml)に溶解した1-(4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル)-1-エチルアミン(35mg)を加え、室温で10時間攪拌した。これをクロロホルム/メタノール展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を38mg、収率83%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 1.68 (d, $J=7.1\text{ Hz}$, 3H), 2.43 (d, $J=1.0\text{ Hz}$, 3H), 4.06 (s, 3H), 4.08 (s, 3H), 5.26-5.33 (m, 1H), 6.38 (br, 1H), 6.57 (d, $J=5.9\text{ Hz}$, 1H), 6.81 (d, $J=1.0\text{ Hz}$, 1H), 6.91 (dd, $J=2.7, 11.0\text{ Hz}$, 1H), 6.95-6.98 (m, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.69 (br, 1H), 8.28 (t, $J=9.0\text{ Hz}$, 1H), 8.48 (d, $J=5.9\text{ Hz}$, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 483 (M^++1)

実施例89: N-{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]-3-フルオロフェニル}-N'-[1-(4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル)エチル]ウレア

4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]-3-フルオロアニリン(30mg)をクロロホルム(1ml)、トリエチルアミン(0.1ml)に溶解した後、クロロホルム(0.2ml)に溶解したトリホスゲン(35mg)を加えて室温で1時間攪拌した。次にクロロホルム(0.2ml)に溶解した1-(4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル)-1-エチルアミン(35mg)を加え、室温で10時間攪拌した。これをクロロホルム/メタノール展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を29mg、収率63%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 1.65 (d, $J=6.8\text{ Hz}$, 3H), 2.40 (d, $J=0.7\text{ Hz}$, 3H), 4.04 (s, 3H), 4.

0.6 (s, 3H), 5.25–5.32 (m, 1H), 6.43 (br, 1H), 6.46 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 6.80 (d, $J=1.2$ Hz, 1H), 7.08 (t, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.14 (dd, $J=2.2$, 8.8 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.58–7.62 (m, 2H), 8.41 (d, $J=5.9$ Hz, 1H), 8.44 (br, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 483 (M^++1)

実施例 90: N- {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2-メトキシフェニル} -N' - [1- (4-メチル-1, 3-チアゾール-2-イル) エチル] ウレア

4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2-メトキシアニリン (30 mg) をクロロホルム (1 ml)、トリエチルアミン (0.1 ml) に溶解した後、クロロホルム (0.2 ml) に溶解したトリホスゲン (35 mg) を加えて室温で1時間攪拌した。次にクロロホルム (0.2 ml) に溶解した1- (4-メチル-1, 3-チアゾール-2-イル) -1-エチルアミン (35 mg) を加え、室温で10時間攪拌した。これをクロロホルム/メタノール展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を22 mg、収率48%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1.66 (d, $J=7.1$ Hz, 3H), 2.44 (d, $J=1.0$ Hz, 3H), 3.82 (s, 3H), 4.07 (s, 3H), 4.11 (s, 3H), 5.29–5.36 (m, 1H), 6.01 (d, $J=7.1$ Hz, 1H), 6.60 (d, $J=6.1$ Hz, 1H), 6.68 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 6.78 (dd, $J=2.7$, 9.0 Hz, 1H), 6.82 (d, $J=1.2$ Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.84 (br, 1H), 8.28 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 8.45 (d, $J=6.1$ Hz, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 495 (M^++1)

実施例 91: N- {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} -N' - [1- (4-メチル-1, 3-チアゾール-2-イル) エチル] ウレア

4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2-メトキシアニリ

ン (30 mg) をクロロホルム (1 ml)、トリエチルアミン (0.1 ml) に溶解した後、クロロホルム (0.2 ml) に溶解したトリホスゲン (35 mg) を加えて室温で1時間攪拌した。次にクロロホルム (0.2 ml) に溶解した1- (4-メチル-1, 3-チアゾール-2-イル) -1-エチルアミン (35 mg) を加え、室温で10時間攪拌した。これをクロロホルム/メタノール展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を32 mg、収率68%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : δ 1.65 (d, $J=6.8\text{ Hz}$, 3H), 2.40 (d, $J=1.0\text{ Hz}$, 3H), 4.06 (s, 3H), 4.07 (s, 3H), 5.25-5.32 (m, 1H), 6.24 (br, 1H), 6.48 (d, $J=5.6\text{ Hz}$, 1H), 6.78 (d, $J=1.0\text{ Hz}$, 1H), 7.06 (d, $J=9.0\text{ Hz}$, 1H), 7.54 (d, $J=9.0\text{ Hz}$, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 8.09 (br, 1H), 8.39 (d, $J=5.9\text{ Hz}$, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 465 (M^++1)

実施例92: N-[4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2-(トリフルオロメチル) フェニル] -N'-[1-(4-メチル-1, 3-チアゾール-2-イル) エチル] ウレア

4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2-(トリフルオロメチル) アニリン (30 mg) をクロロホルム (1 ml)、トリエチルアミン (0.1 ml) に溶解した後、クロロホルム (0.2 ml) に溶解したトリホスゲン (35 mg) を加えて室温で1時間攪拌した。次にクロロホルム (0.2 ml) に溶解した1- (4-メチル-1, 3-チアゾール-2-イル) -1-エチルアミン (35 mg) を加え、室温で10時間攪拌した。これをクロロホルム/メタノール展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を35 mg、収率80%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : δ 1.67 (d, $J=6.8\text{ Hz}$, 3H), 2.42 (d, $J=1.0\text{ Hz}$, 3H), 4.06 (s, 3H), 4.08 (s, 3H), 5.27-5.34 (m, 1H), 6.33 (d, $J=6.8\text{ Hz}$, 1H), 6.53 (d, $J=5.6\text{ Hz}$, 1H), 6.82 (d, $J=$

1. 0 Hz, 1H), 7. 10 (br, 1H), 7. 30 (dd, $J=2. 7$, 9. 0 Hz, 1H), 7. 42 (d, $J=2. 7$ Hz, 1H), 7. 53 (s, 1H), 7. 62 (s, 1H), 7. 21 (d, $J=9. 0$ Hz, 1H), 8. 51 (d, $J=5. 6$ Hz, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 533 (M^++1)

実施例 93: N- {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2, 5-ジメチルフェニル} -N' - [1- (4-メチル-1, 3-チアゾール-2-イル) エチル] ウレア

4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2, 5-ジメチルアニリン (30 mg) をクロロホルム (1 ml)、トリエチルアミン (0. 1 ml) に溶解した後、クロロホルム (0. 2 ml) に溶解したトリホスゲン (35 mg) を加えて室温で1時間攪拌した。次にクロロホルム (0. 2 ml) に溶解した1- (4-メチル-1, 3-チアゾール-2-イル) -1-エチルアミン (35 mg) を加え、室温で10時間攪拌した。これをクロロホルム/メタノール展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を27 mg、収率59%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1. 65 (d, $J=6. 8$ Hz, 3H), 2. 11 (s, 3H), 2. 27 (s, 3H), 2. 40 (d, $J=1. 0$ Hz, 1H), 4. 08 (s, 3H), 4. 09 (s, 3H), 5. 25-5. 34 (m, 1H), 6. 08 (br, 1H), 6. 42 (d, $J=5. 9$ Hz, 1H), 6. 80 (s, 1H), 6. 93 (s, 1H), 6. 96 (br, 1H), 7. 61 (s, 1H), 7. 68-7. 73 (m, 2H), 8. 41 (d, $J=5. 9$ Hz, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 493 (M^++1)

実施例 94: N- {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} -N' - [1- (4, 5-ジメチル-1, 3-チアゾール-2-イル) エチル] ウレア

4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] アニリン (30 mg) をクロロホルム (1 ml)、トリエチルアミン (0. 1 ml) に溶解した後、クロロホルム (0. 2 ml) に溶解したトリホスゲン (35 mg) を加えて室温で

1時間攪拌した。次にクロロホルム (0.2 ml) に溶解した 1-(4,5-ジメチル-1,3-チアゾール-2-イル)-1-エチルアミン (35 mg) を加え、室温で10時間攪拌した。これをクロロホルム/メタノール展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を19 mg、収率40%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : δ 1.60 (d, $J=6.8$ Hz, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 5.19–5.26 (m, 1H), 6.29 (br, 1H), 6.44 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 7.05 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.46 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 8.04 (br, 1H), 8.43 (d, $J=5.4$ Hz, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 479 (M^++1)

実施例 95 : N-{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2-フルオロフェニル} -N' -[1-(4,5-ジメチル-1,3-チアゾール-2-イル) エチル] ウレア

4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2-フルオロアニリン (30 mg) をクロロホルム (1 ml)、トリエチルアミン (0.1 ml) に溶解した後、クロロホルム (0.2 ml) に溶解したトリホスゲン (35 mg) を加えて室温で1時間攪拌した。次にクロロホルム (0.2 ml) に溶解した 1-(4,5-ジメチル-1,3-チアゾール-2-イル)-1-エチルアミン (35 mg) を加え、室温で10時間攪拌した。これをクロロホルム/メタノール展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を18 mg、収率38%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : δ 1.62 (d, $J=6.8$ Hz, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 5.19–5.25 (m, 1H), 6.50 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 6.58 (br, 1H), 6.87–7.05 (m, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.71 (br, 1H), 8.22 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 8.48 (d, $J=5.4$ Hz, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 497 ($M^+ + 1$)

実施例 96 : N- {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2-メチルフェニル} -N' - [1- (4, 5-ジメチル-1, 3-チアゾール-2-イル) エチル] ウレア

4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2-メチルアニリン (30 mg) をクロロホルム (1 ml)、トリエチルアミン (0.1 ml) に溶解した後、クロロホルム (0.2 ml) に溶解したトリホスゲン (35 mg) を加えて室温で1時間攪拌した。次にクロロホルム (0.2 ml) に溶解した1- (4, 5-ジメチル-1, 3-チアゾール-2-イル) -1-エチルアミン (35 mg) を加え、室温で10時間攪拌した。これをクロロホルム/メタノール展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を18 mg、収率39%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : δ 1.60 (d, $J=6.8$ Hz, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 5.19-5.27 (m, 1H), 6.24 (br, 1H), 6.50 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 6.99 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.75 (d, $J=9.5$ Hz, 1H), 8.47 (d, $J=5.6$ Hz, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 493 ($M^+ + 1$)

実施例 97 : N- [4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2- (トリフルオロメチル) フェニル] -N' - [1- (4, 5-ジメチル-1, 3-チアゾール-2-イル) エチル] ウレア

4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2- (トリフルオロメチル) アニリン (30 mg) をクロロホルム (1 ml)、トリエチルアミン (0.1 ml) に溶解した後、クロロホルム (0.2 ml) に溶解したトリホスゲン (35 mg) を加えて室温で1時間攪拌した。次にクロロホルム (0.2 ml) に溶解した1- (4, 5-ジメチル-1, 3-チアゾール-2-イル) -1-エチルアミン (35 mg) を加え、室温で10時間攪拌した。これをクロロホルム/メタノール展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の

化合物を 14 mg、収率 31% で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : δ 1.62 (d, $J=6.8$ Hz, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 5.21–5.25 (m, 1H), 6.49 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.33 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.40 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 8.20 (dd, $J=9.0$ Hz, 1H), 8.51 (d, $J=5.4$ Hz, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 547 (M^++1)

実施例 98 : N- { 4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2, 5-ジメチルフェニル } -N' - [1- (4, 5-ジメチル-1, 3-チアゾール-2-イル) エチル] ウレア

4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2, 5-ジメチルアニリン (30 mg) をクロロホルム (1 ml)、トリエチルアミン (0.1 ml) に溶解した後、クロロホルム (0.2 ml) に溶解したトリホスゲン (35 mg) を加えて室温で 1 時間攪拌した。次にクロロホルム (0.2 ml) に溶解した 1- (4, 5-ジメチル-1, 3-チアゾール-2-イル) -1-エチルアミン (35 mg) を加え、室温で 10 時間攪拌した。これをクロロホルム/メタノール展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 14 mg、収率 29% で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : δ 1.61 (d, $J=6.8$ Hz, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 5.20–5.26 (m, 1H), 6.13 (s, 1H), 6.36 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 8.43 (d, $J=5.4$ Hz, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 507 (M^++1)

実施例 99 : N- { 4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2-メトキシフェニル } -N' - [1- (4, 5-ジメチル-1, 3-チアゾール

－2－イル）エチル］ウレア

4－〔（6，7－ジメトキシ－4－キノリル）オキシ］－2－メトキシアニリン（30 mg）をクロロホルム（1 ml）、トリエチルアミン（0.1 ml）に溶解した後、クロロホルム（0.2 ml）に溶解したトリホスゲン（35 mg）を加えて室温で1時間攪拌した。次にクロロホルム（0.2 ml）に溶解した1－（4，5－ジメチル－1，3－チアゾール－2－イル）－1－エチルアミン（35 mg）を加え、室温で10時間攪拌した。これをクロロホルム／メタノール展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を45 mg、収率100％で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : δ 1.61 (d, $J=6.8$ Hz, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 4.01 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 5.26－5.29 (m, 1H), 6.46 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 6.62 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 6.73 (dd, $J=2.4, 8.8$ Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 8.20 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 8.46 (d, $J=5.4$ Hz, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 509 (M^++1)

実施例100：N－〔4－〔（6，7－ジメトキシ－4－キノリル）オキシ］フェニル〕－N'－〔1－（5－メチル－1，3－チアゾール－2－イル）エチル］ウレア

4－〔（6，7－ジメトキシ－4－キノリル）オキシ］アニリン（30 mg）をクロロホルム（1 ml）、トリエチルアミン（0.1 ml）に溶解した後、クロロホルム（0.2 ml）に溶解したトリホスゲン（35 mg）を加えて室温で1時間攪拌した。次にクロロホルム（0.2 ml）に溶解した1－（5－メチル－1，3－チアゾール－2－イル）－1－エチルアミン（35 mg）を加え、室温で10時間攪拌した。これをクロロホルム／メタノール展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を14 mg、収率31％で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : δ 1.49 (d, $J=6.8$ Hz, 3H), 2.39 (d, $J=1.2$ Hz, 3H), 3.92 (s, 3H), 3.

9.3 (s, 3H), 5.00–5.06 (m, 1H), 6.40 (d, $J=5.1$ Hz, 1H), 6.87 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.15 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.38 (d, $J=1.2$ Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.52 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 8.44 (d, $J=5.1$ Hz, 1H), 8.70 (s, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 465 (M^++1)

実施例 101: N- {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2-フルオロフェニル} -N' - [1- (5-メチル-1, 3-チアゾール-2-イル) エチル] ウレア

4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2-フルオロアニリン (30 mg) をクロロホルム (1 ml)、トリエチルアミン (0.1 ml) に溶解した後、クロロホルム (0.2 ml) に溶解したトリホスゲン (35 mg) を加えて室温で1時間攪拌した。次にクロロホルム (0.2 ml) に溶解した1- (5-メチル-1, 3-チアゾール-2-イル) -1-エチルアミン (35 mg) を加え、室温で10時間攪拌した。これをクロロホルム/メタノール展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を13 mg、収率29%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1.66 (d, $J=7.1$ Hz, 3H), 2.42 (d, $J=0.7$ Hz, 3H), 4.07 (s, 3H), 4.10 (s, 3H), 5.24–5.28 (m, 1H), 6.57 (br, 1H), 6.60 (d, $J=5.9$ Hz, 1H), 6.90 (dd, $J=2.7, 10.7$ Hz, 1H), 6.96–6.98 (m, 1H), 7.32 (d, $J=1.2$ Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.75 (br, 1H), 7.78 (s, 1H), 8.33 (t, $J=8.8$ Hz, 1H), 8.48 (d, $J=6.1$ Hz, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 483 (M^++1)

実施例 102: N- {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -3-フルオロフェニル} -N' - [1- (5-メチル-1, 3-チアゾール-2-イル) エチル] ウレア

4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -3-フルオロアニリ

ン (30 mg) をクロロホルム (1 ml)、トリエチルアミン (0.1 ml) に溶解した後、クロロホルム (0.2 ml) に溶解したトリホスゲン (35 mg) を加えて室温で1時間攪拌した。次にクロロホルム (0.2 ml) に溶解した1-(5-メチル-1,3-チアゾール-2-イル)-1-エチルアミン (35 mg) を加え、室温で10時間攪拌した。これをクロロホルム/メタノール展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を16 mg、収率35%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : δ 1.63 (d, $J=7.1$ Hz, 3H), 2.41 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 5.23-5.27 (m, 1H), 6.47 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 6.54 (br, 1H), 7.08 (t, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.17 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.59-7.63 (m, 3H), 8.42 (d, $J=5.9$ Hz, 1H), 8.57 (s, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 483 (M^++1)

実施例103: N-{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2-メチルフェニル} -N' -[1-(5-メチル-1,3-チアゾール-2-イル) エチル] ウレア

4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2-メチルアニリン (30 mg) をクロロホルム (1 ml)、トリエチルアミン (0.1 ml) に溶解した後、クロロホルム (0.2 ml) に溶解したトリホスゲン (35 mg) を加えて室温で1時間攪拌した。次にクロロホルム (0.2 ml) に溶解した1-(5-メチル-1,3-チアゾール-2-イル)-1-エチルアミン (35 mg) を加え、室温で10時間攪拌した。これをクロロホルム/メタノール展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を14 mg、収率31%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : δ 1.63 (d, $J=7.1$ Hz, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 4.07 (s, 3H), 5.25-5.28 (m, 1H), 6.20 (s, 1H), 6.56 (d, $J=5.9$ Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 7.01 (d, $J=2.9$ Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.28 (s, 1

H), 7.57 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.79 (d, $J=9.5$ Hz, 1H), 8.44 (d, $J=5.9$ Hz, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 479 (M^++1)

実施例 104: N-[4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-N'-[1-(5-メチル-1,3-チアゾール-2-イル)エチル]ウレア

4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]-2-(トリフルオロメチル)アニリン (30 mg) をクロロホルム (1 ml)、トリエチルアミン (0.1 ml) に溶解した後、クロロホルム (0.2 ml) に溶解したトリホスゲン (35 mg) を加えて室温で1時間攪拌した。次にクロロホルム (0.2 ml) に溶解した1-(5-メチル-1,3-チアゾール-2-イル)-1-エチルアミン (35 mg) を加え、室温で10時間攪拌した。これをクロロホルム/メタノール展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を12 mg、収率26%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1.65 (d, $J=6.8$ Hz, 3H), 2.44 (d, $J=0.7$ Hz, 3H), 4.07 (s, 3H), 4.09 (s, 3H), 5.23-5.30 (m, 1H), 6.37 (d, $J=6.3$ Hz, 1H), 6.56 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.33 (d, $J=1.2$ Hz, 1H), 7.36 (dd, $J=2.7, 9.0$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 8.22 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 8.51 (d, $J=5.9$ Hz, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 533 (M^++1)

実施例 105: N-{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]-2-メトキシフェニル}-N'-[1-(5-メチル-1,3-チアゾール-2-イル)エチル]ウレア

4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]-2-メトキシアニリン (30 mg) をクロロホルム (1 ml)、トリエチルアミン (0.1 ml) に溶解した後、クロロホルム (0.2 ml) に溶解したトリホスゲン (35 mg) を加えて室温で1時間攪拌した。次にクロロホルム (0.2 ml) に溶解した1

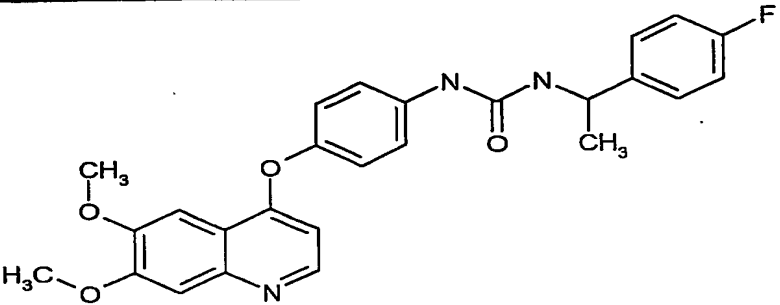
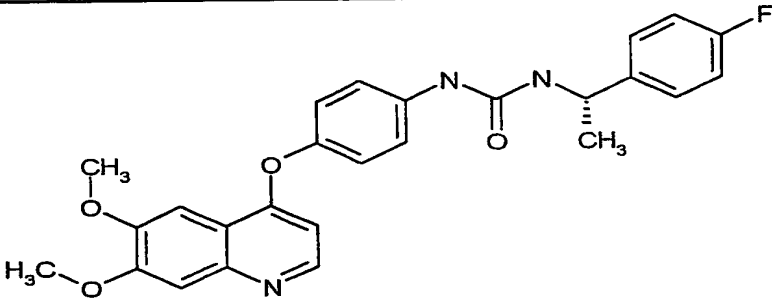
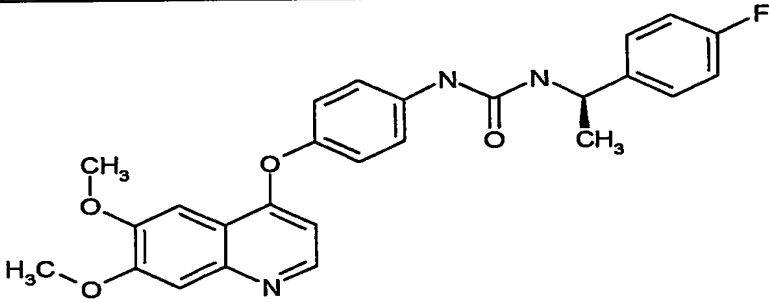
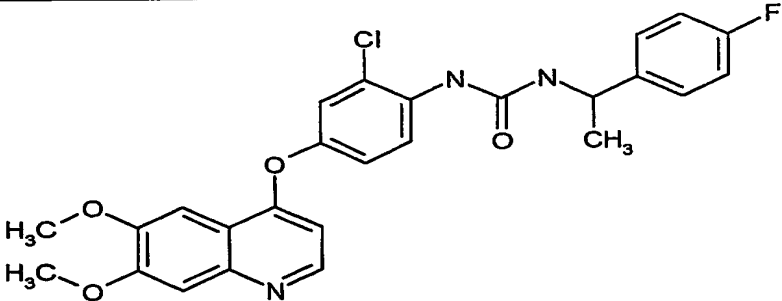
ー（5－メチルー1，3－チアゾールー2－イル）ー1－エチルアミン（35 mg）を加え、室温で10時間攪拌した。これをクロロホルム／メタノール展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を38 mg、収率83％で得た。

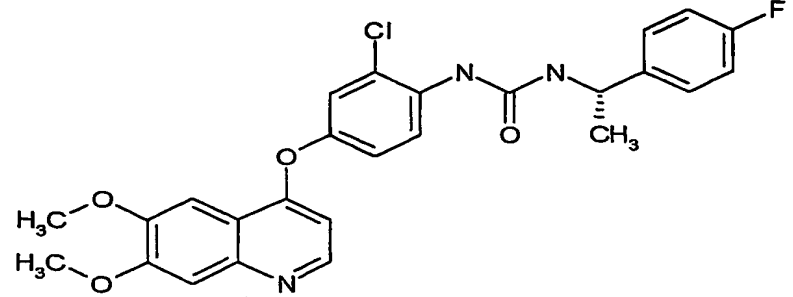
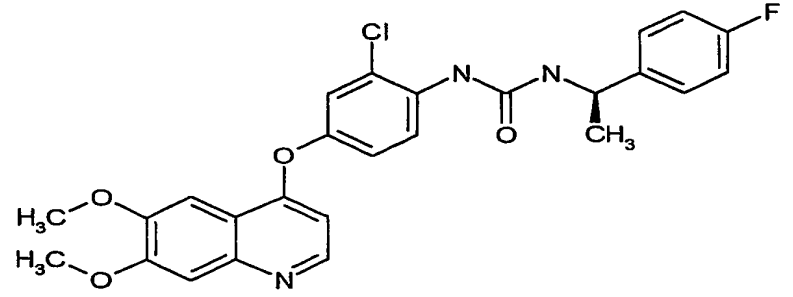
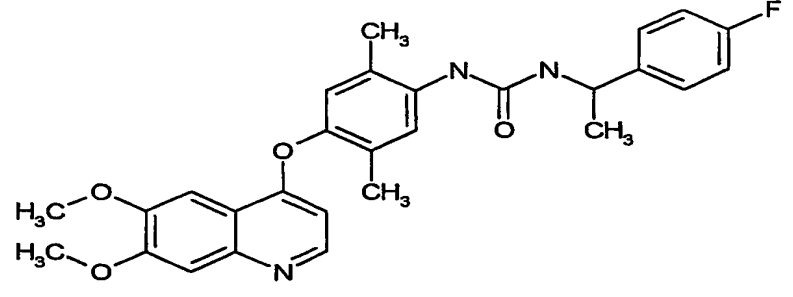
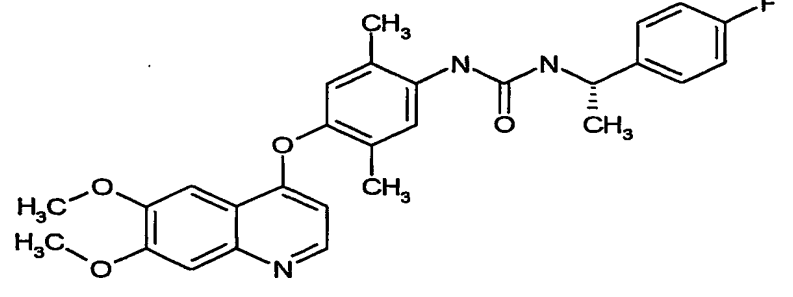
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : δ 1.63 (d, $J=6.8$ Hz, 3H), 2.44 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 5.28–5.35 (m, 1H), 6.47 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 6.49 (s, 1H), 6.76 (dd, $J=2.2, 8.8$ Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 8.21 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 8.47 (d, $J=5.4$ Hz, 1H)

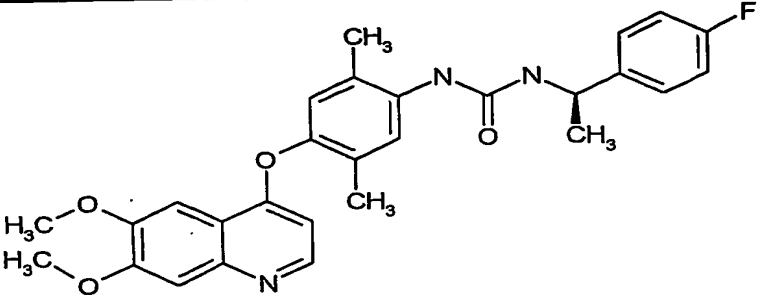
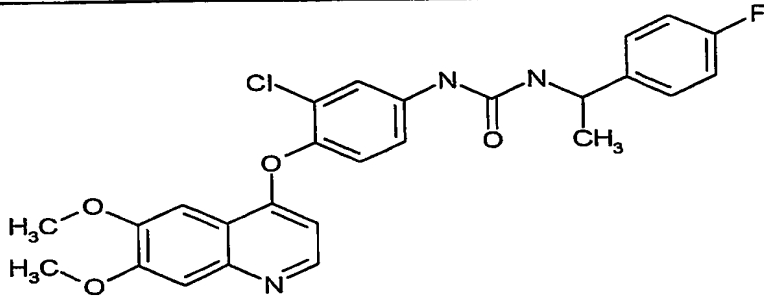
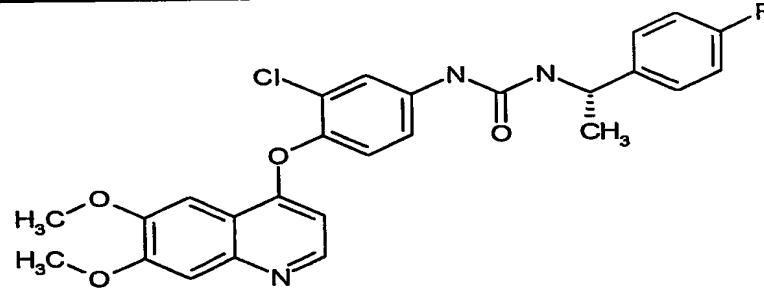
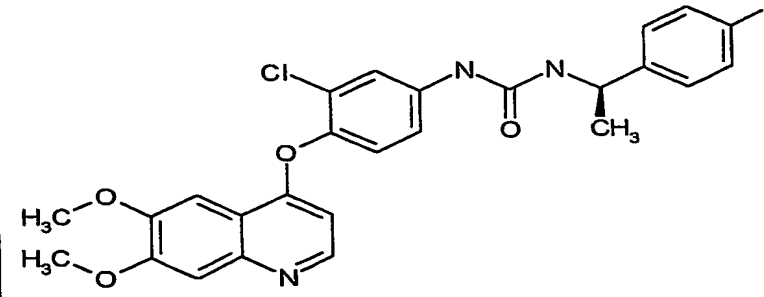
質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 495 (M^++1)

実施例1～38および41～105の化合物の化学構造およびc-fms自己リン酸化50％阻害濃度 (IC_{50}) は下記の通りである。

表 1

実施例	化学構造	IC ₅₀ (μm)
1		0.0024
2		0.0022
3		0.0024
4		0.0040

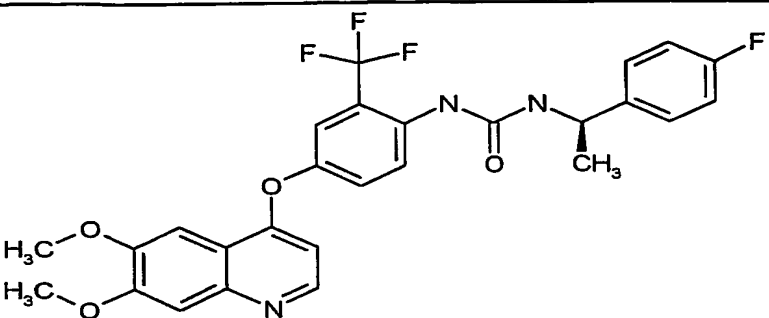
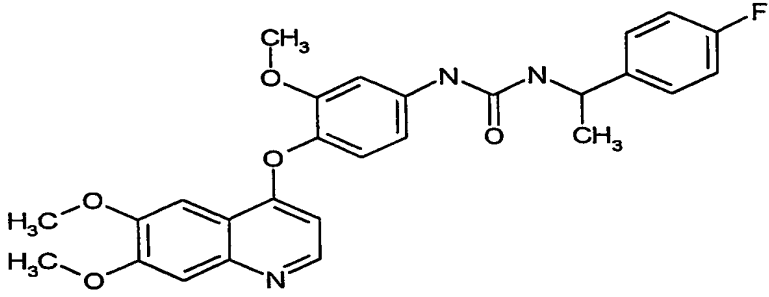
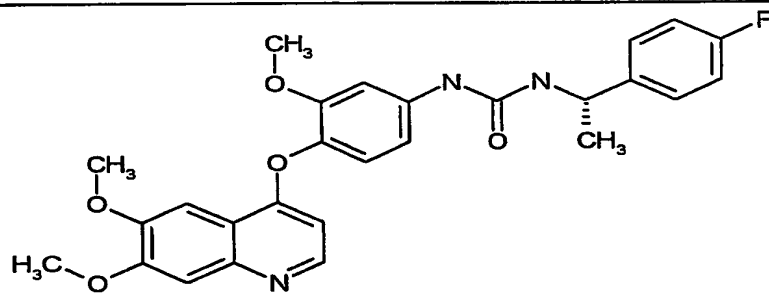
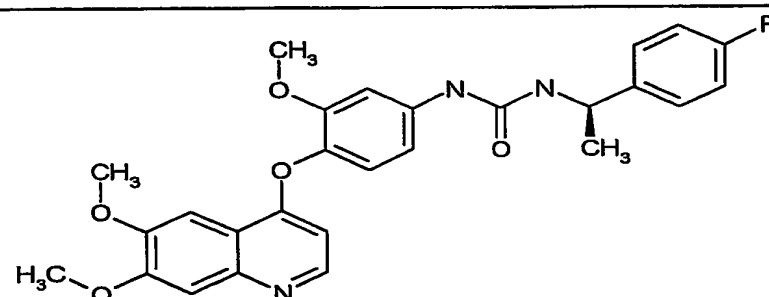
5	 <chem>COc1ccc2nc(Oc3ccc(NC(=O)N[C@H](C)c4ccc(F)cc4)cc3Cl)cc2c1OC</chem>	0.0022
6	 <chem>COc1ccc2nc(Oc3ccc(NC(=O)N[C@@H](C)c4ccc(F)cc4)cc3Cl)cc2c1OC</chem>	0.0060
7	 <chem>COc1ccc2nc(Oc3cc(C)c(NC(=O)N[C@H](C)c4ccc(F)cc4)cc3C)cc2c1OC</chem>	0.0202
8	 <chem>COc1ccc2nc(Oc3cc(C)c(NC(=O)N[C@@H](C)c4ccc(F)cc4)cc3C)cc2c1OC</chem>	0.0225

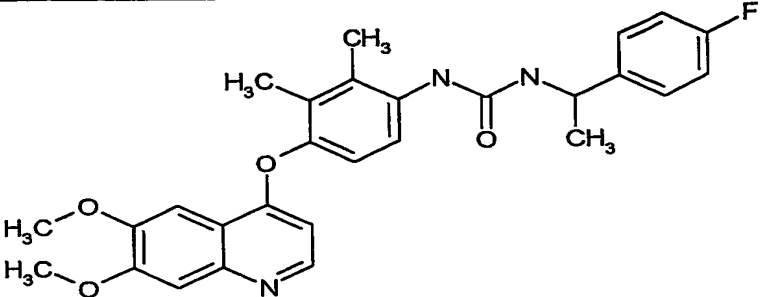
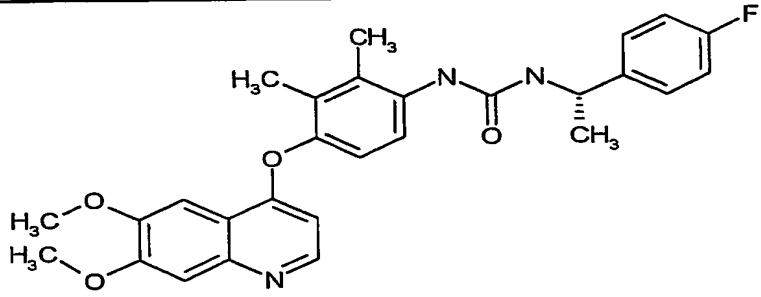
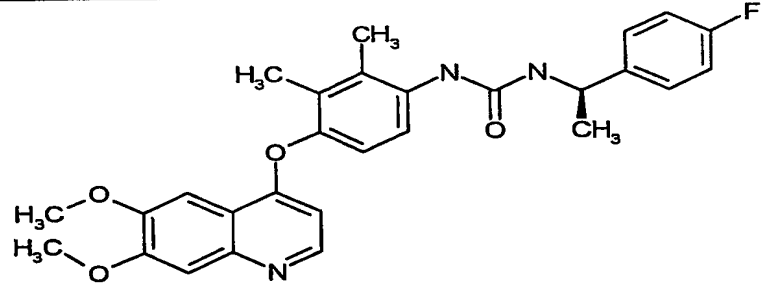
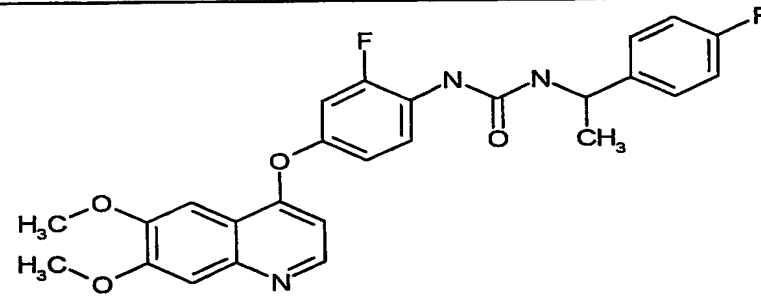
9	 <chem>COc1cc2c(cc1OC)ncnc2Oc3cc(C)c(C)cc3NC(=O)N[C@H](C)c4ccc(F)cc4</chem>	0.0174
10	 <chem>COc1cc2c(cc1OC)ncnc2Oc3ccc(Cl)cc3NC(=O)N[C@H](C)c4ccc(F)cc4</chem>	0.0071
11	 <chem>COc1cc2c(cc1OC)ncnc2Oc3ccc(Cl)cc3NC(=O)N[C@@H](C)c4ccc(F)cc4</chem>	0.0117
12	 <chem>COc1cc2c(cc1OC)ncnc2Oc3ccc(Cl)cc3NC(=O)N[C@H](C)c4ccc(F)cc4</chem>	0.0109

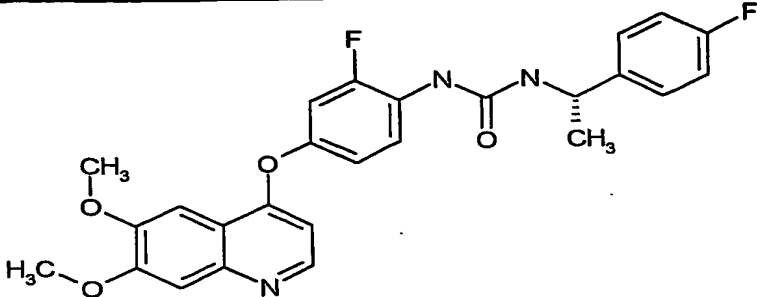
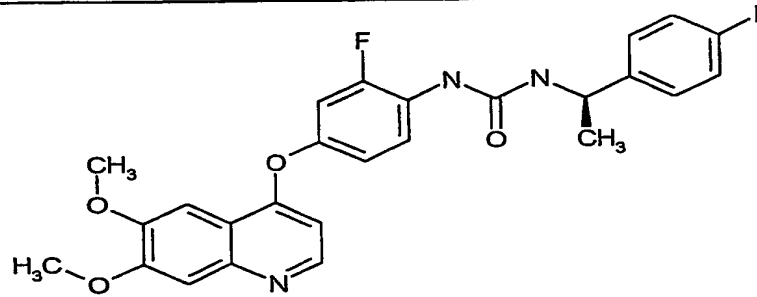
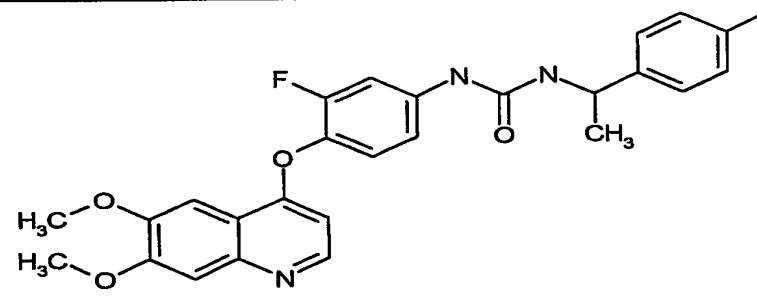
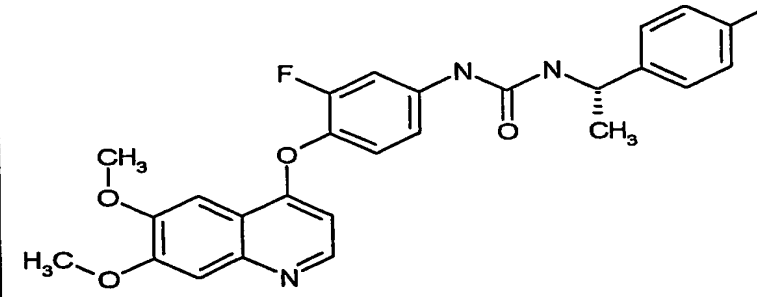
13	 <chem>COc1cc2c(cc1OC)ncnc2Oc3ccc(C)cc3NC(=O)N[C@H](C)c4ccc(F)cc4</chem>	0.0061
14	 <chem>COc1cc2c(cc1OC)ncnc2Oc3ccc(C)cc3NC(=O)N[C@@H](C)c4ccc(F)cc4</chem>	0.0130
15	 <chem>COc1cc2c(cc1OC)ncnc2Oc3ccc(C)cc3NC(=O)N[C@H](C)c4ccc(F)cc4</chem>	0.0057
16	 <chem>COc1cc2c(cc1OC)ncnc2Oc3ccc(OC)cc3NC(=O)N[C@H](C)c4ccc(F)cc4</chem>	0.0020

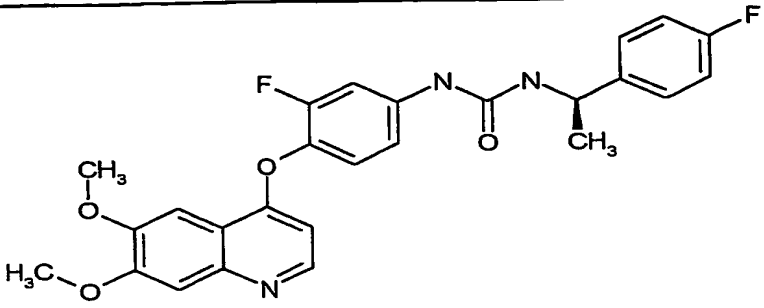
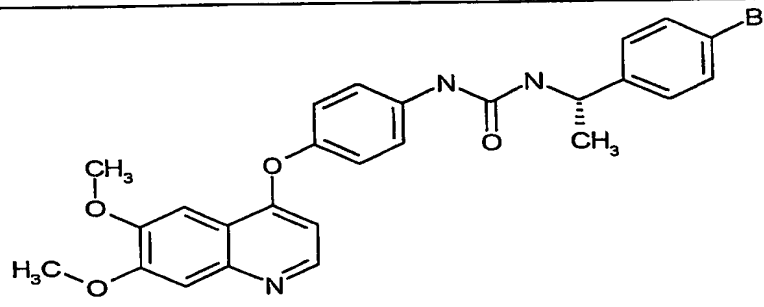
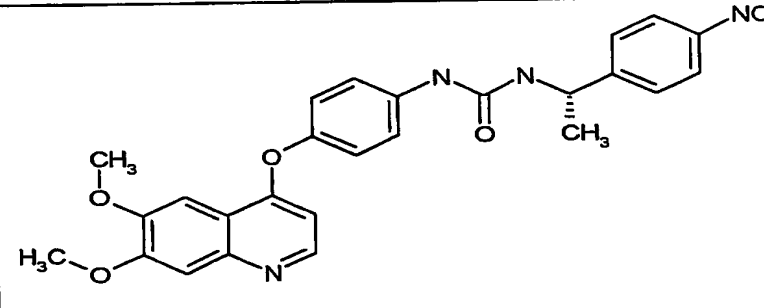
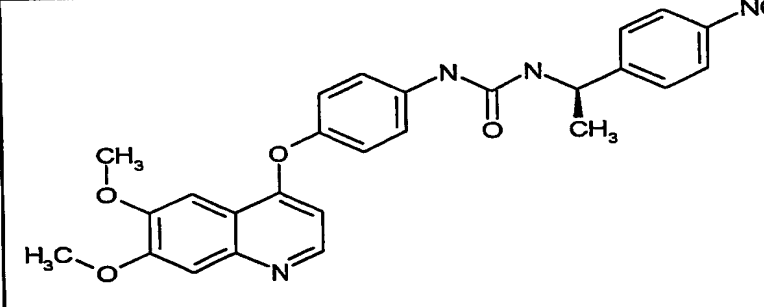
110

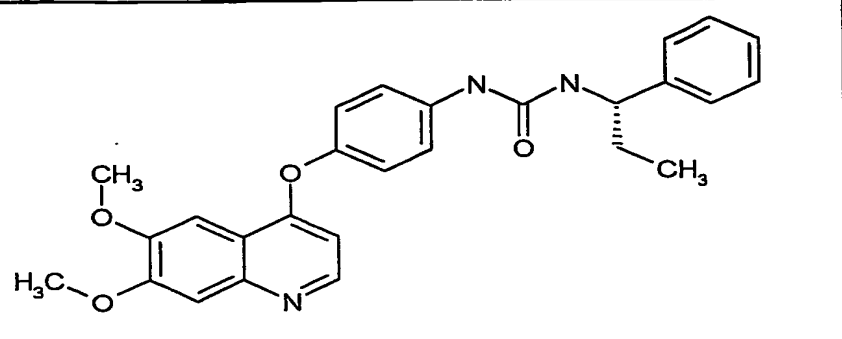
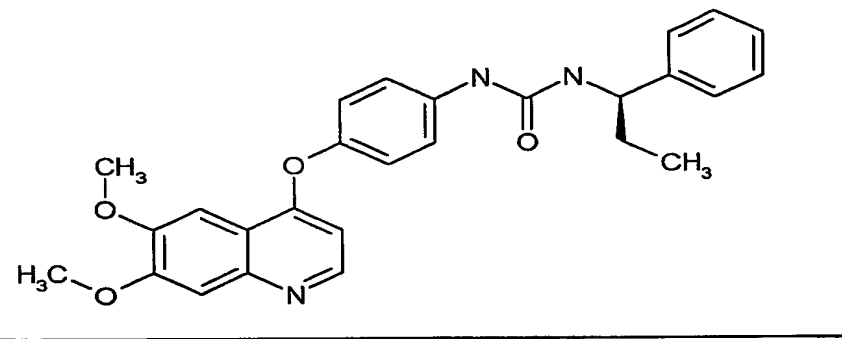
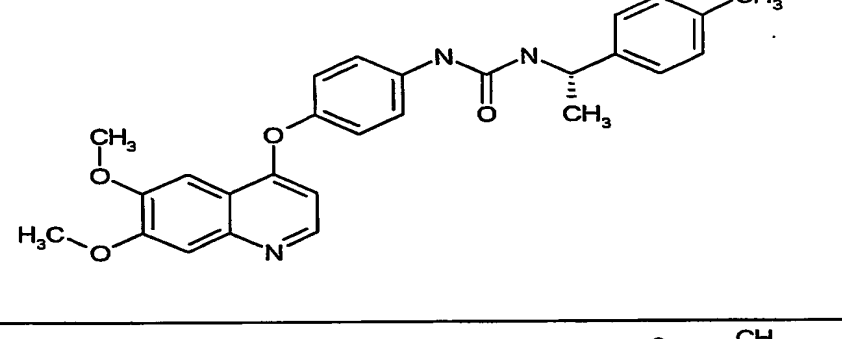
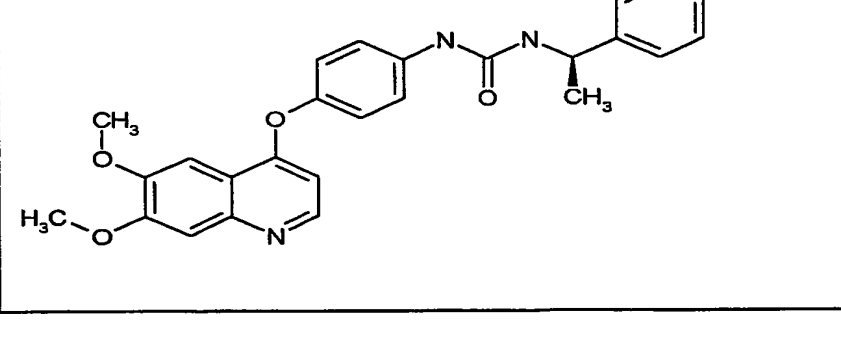
17	 <chem>COc1ccc(Oc2ccc(OC)c3cc4nc5cc(OC)c(OC)cc5cc4n3)cc1C(=O)N[C@H](C)c1ccc(F)cc1</chem>	0.0039
18	 <chem>COc1ccc(Oc2ccc(OC)c3cc4nc5cc(OC)c(OC)cc5cc4n3)cc1C(=O)N[C@@H](C)c1ccc(F)cc1</chem>	0.0037
19	 <chem>COc1ccc(Oc2ccc(C(F)(F)F)cc2)cc1C(=O)N[C@H](C)c1ccc(F)cc1</chem>	0.0081
20	 <chem>COc1ccc(Oc2ccc(C(F)(F)F)cc2)cc1C(=O)N[C@@H](C)c1ccc(F)cc1</chem>	0.0062

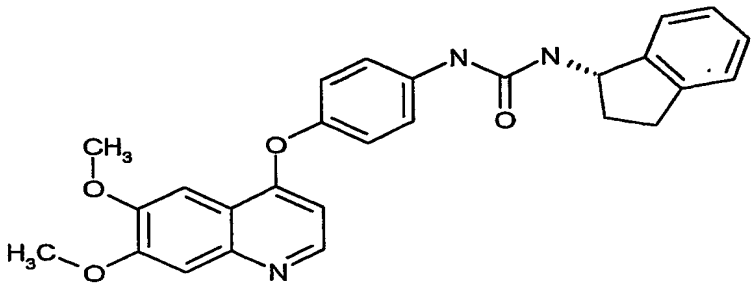
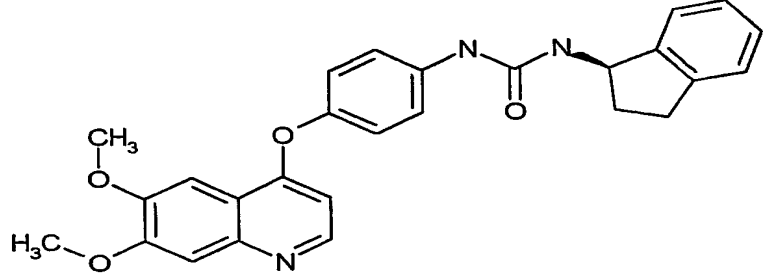
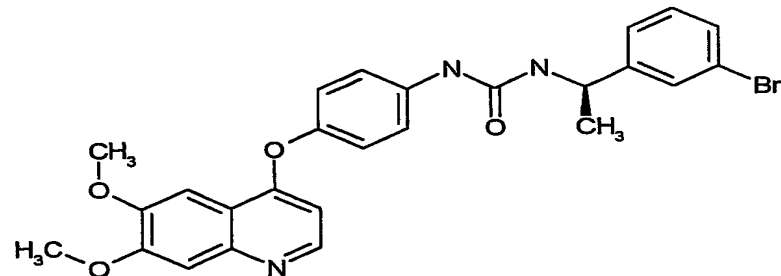
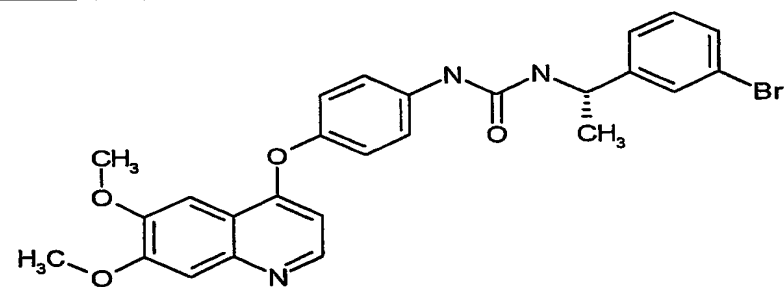
21		0.0098
22		0.0077
23		0.0102
24		0.0132

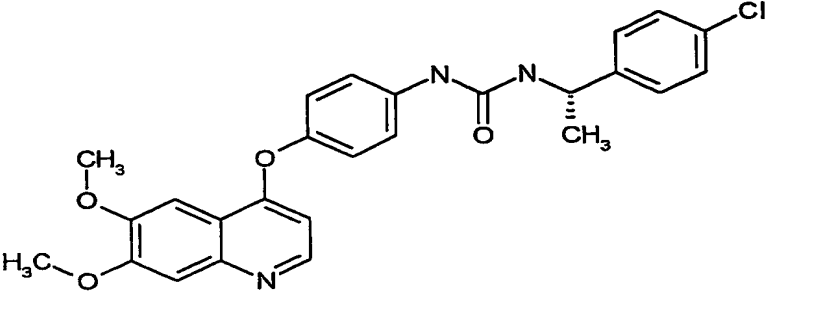
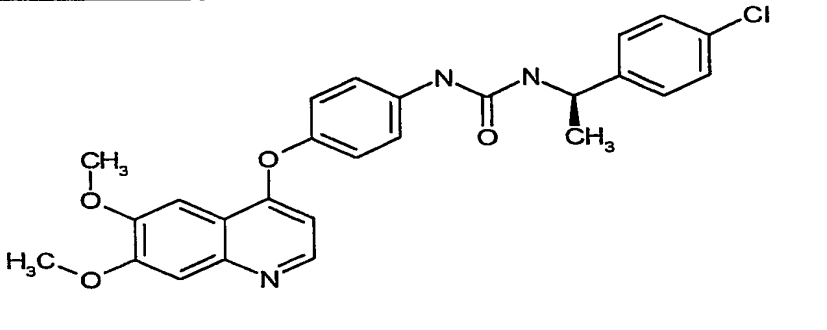
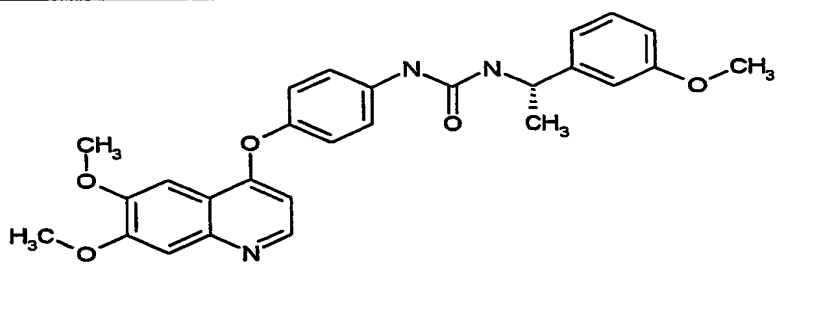
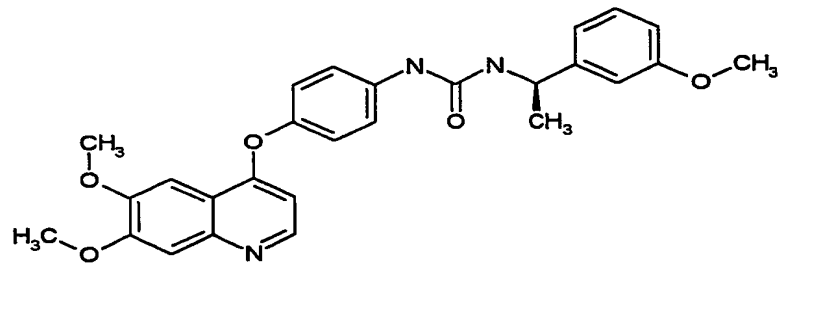
25	 <chem>COc1cc2c(cc1OC)ncnc2Oc3cc(C)c(C)c(NC(=O)N[C@H](C)c4ccc(F)cc4)c3</chem>	0.0219
26	 <chem>COc1cc2c(cc1OC)ncnc2Oc3cc(C)c(C)c(NC(=O)N[C@@H](C)c4ccc(F)cc4)c3</chem>	0.0163
27	 <chem>COc1cc2c(cc1OC)ncnc2Oc3cc(C)c(C)c(NC(=O)N[C@H](C)c4ccc(F)cc4)c3</chem>	0.0076
28	 <chem>COc1cc2c(cc1OC)ncnc2Oc3ccc(F)cc3NC(=O)N[C@H](C)c4ccc(F)cc4</chem>	0.0065

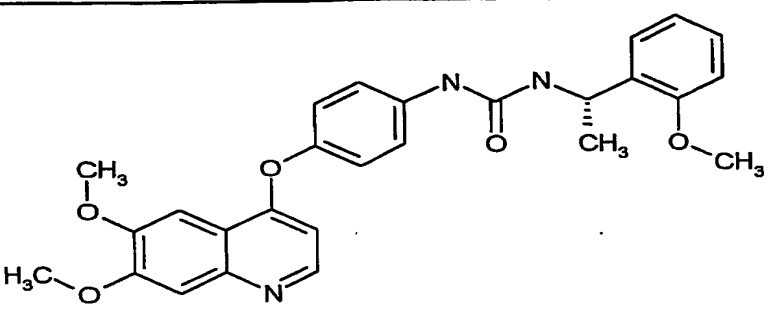
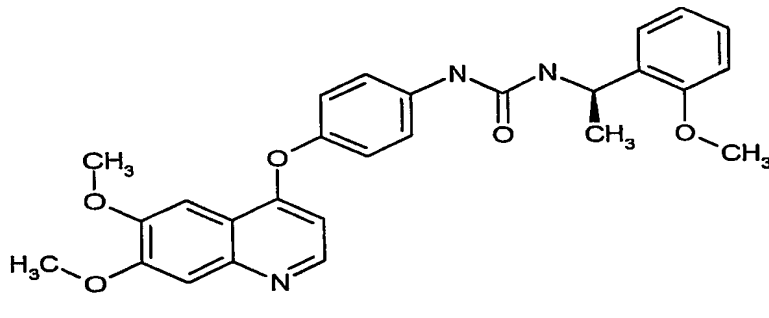
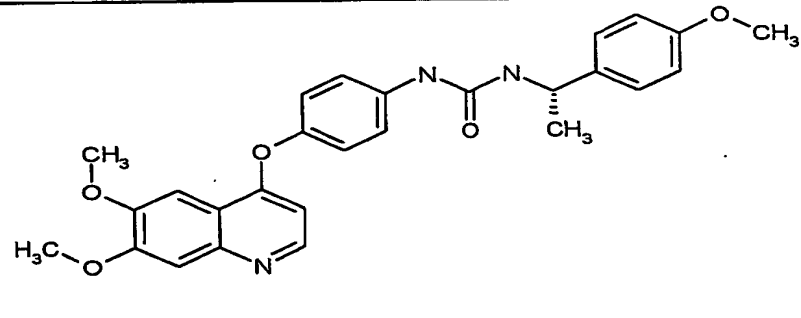
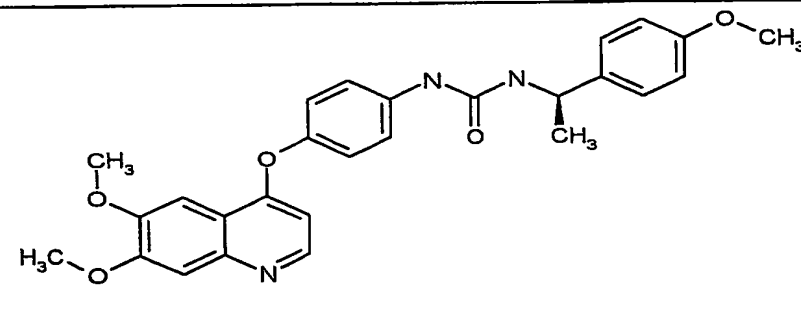
29		0.0023
30		0.0031
31		0.0129
32		0.0035

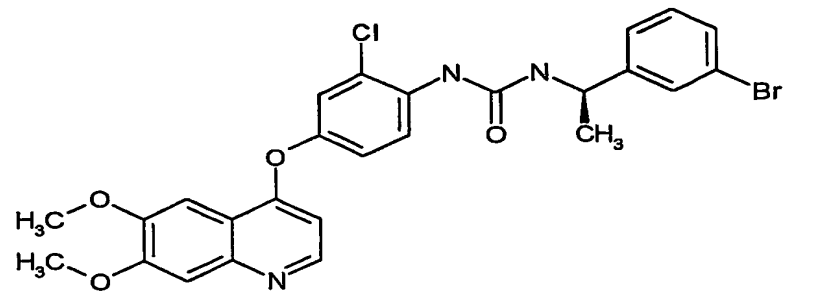
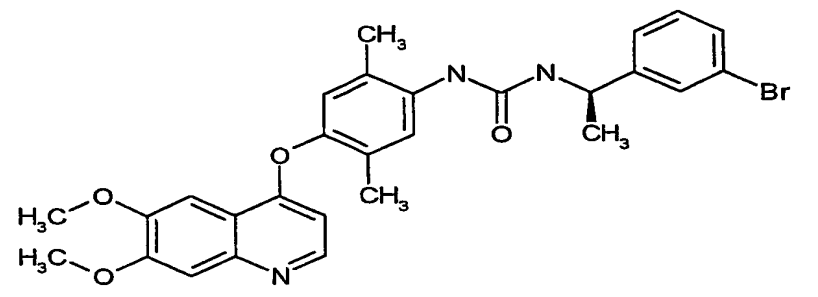
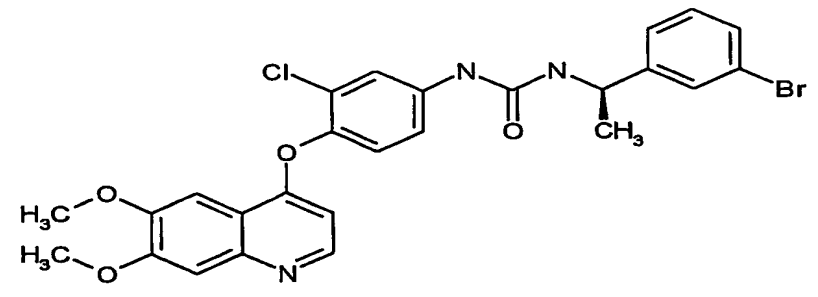
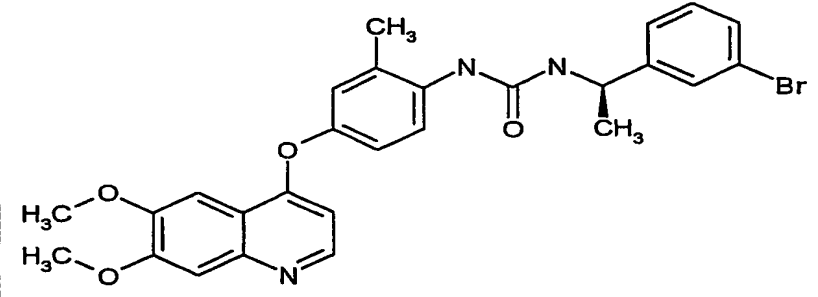
33	 <chem>COc1cc2c(c1)ncnc2Oc1ccc(cc1)N(=O)N[C@H](C)c1ccc(F)cc1</chem>	0.0065
34	 <chem>COc1cc2c(c1)ncnc2Oc1ccc(cc1)N(=O)N[C@H](C)c1ccc(Br)cc1</chem>	0.0063
35	 <chem>COc1cc2c(c1)ncnc2Oc1ccc(cc1)N(=O)N[C@H](C)c1ccc([N+](=O)[O-])cc1</chem>	0.0121
36	 <chem>COc1cc2c(c1)ncnc2Oc1ccc(cc1)N(=O)N[C@H](C)c1ccc([N+](=O)[O-])cc1</chem>	0.0311

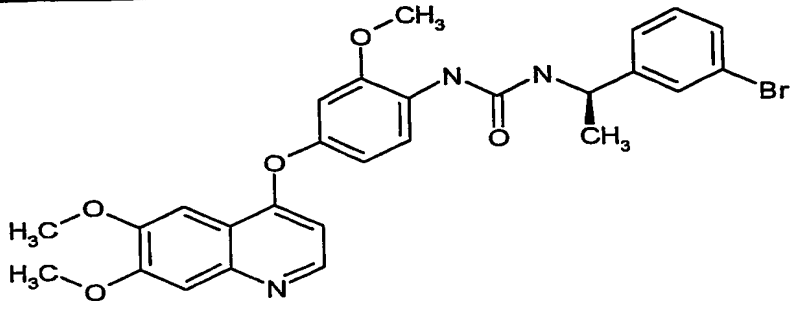
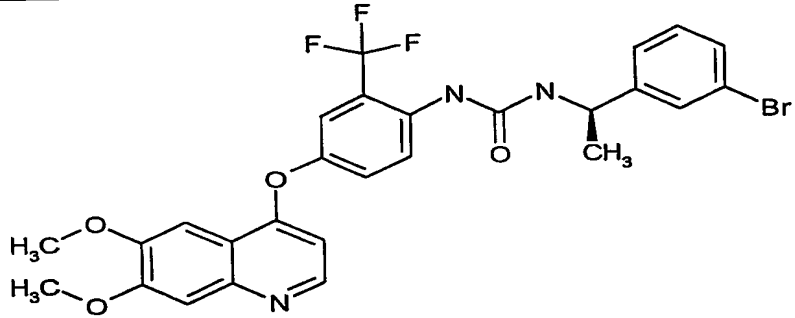
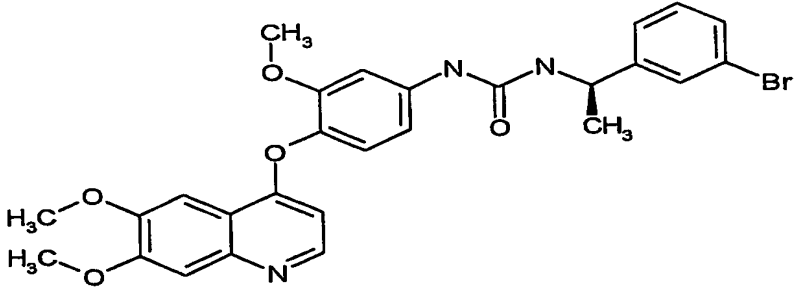
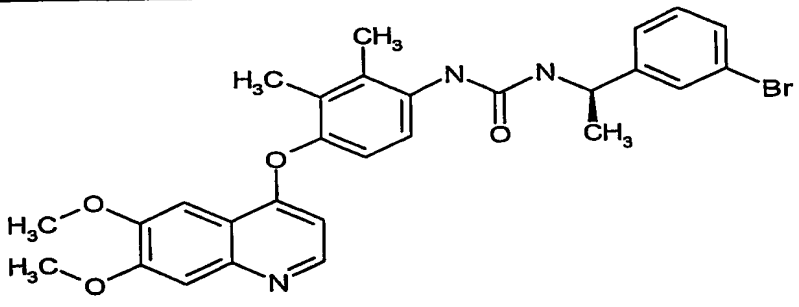
37	 <chem>COc1cc2c(cc1OC)ncn2Oc3ccc(cc3)NC(=O)N[C@H](C)c4ccccc4</chem>	0.0050
38	 <chem>COc1cc2c(cc1OC)ncn2Oc3ccc(cc3)NC(=O)N[C@H](CC)c4ccccc4</chem>	0.0057
41	 <chem>COc1cc2c(cc1OC)ncn2Oc3ccc(cc3)NC(=O)N[C@H](C)c4ccc(C)cc4</chem>	0.0028
42	 <chem>COc1cc2c(cc1OC)ncn2Oc3ccc(cc3)NC(=O)N[C@@H](C)c4ccc(C)cc4</chem>	0.0385

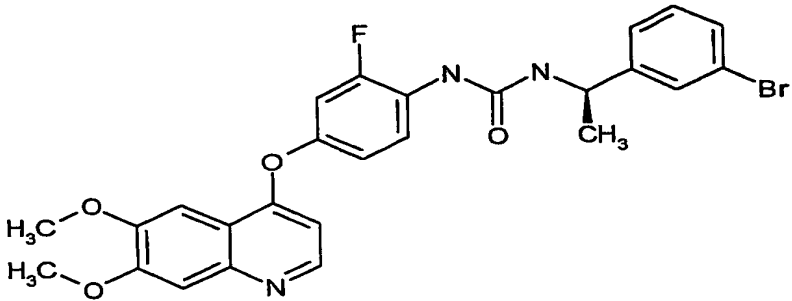
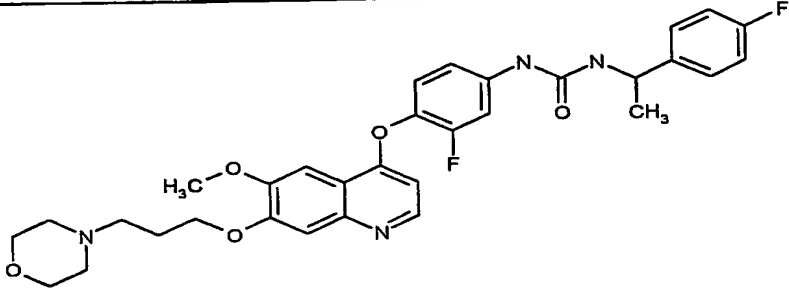
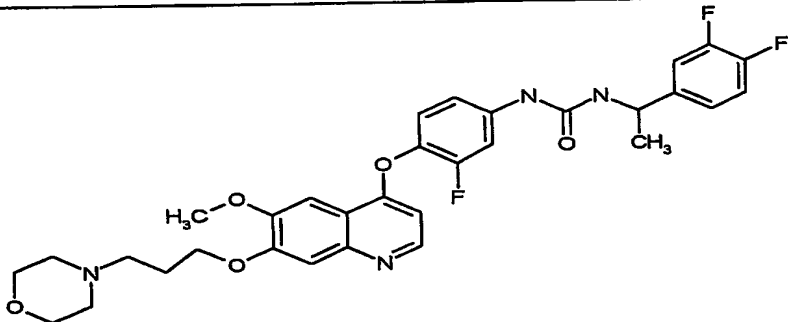
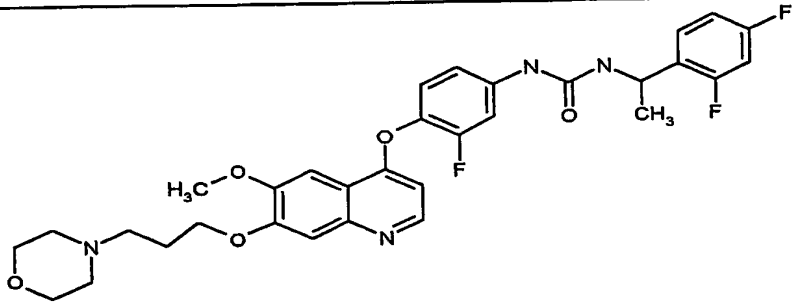
43		0.0031
44		0.0018
45		0.0222
46		0.0073

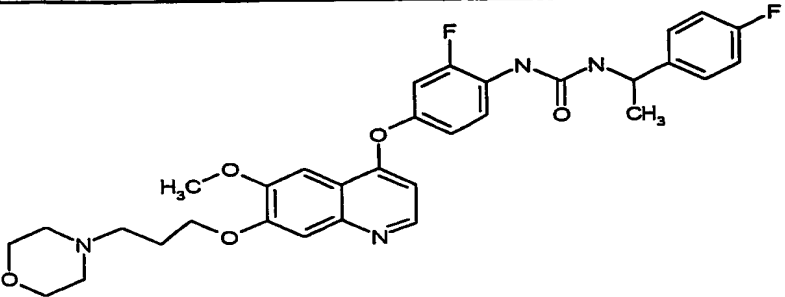
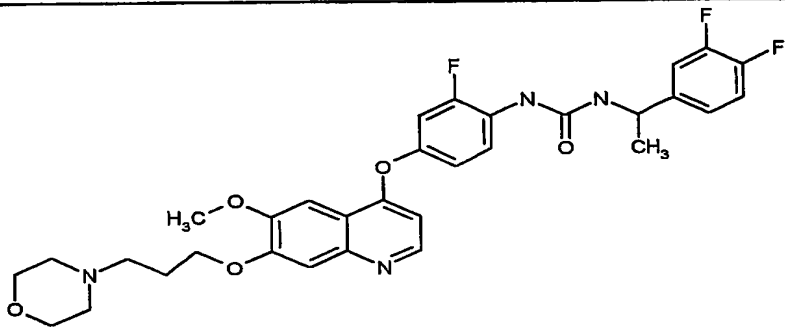
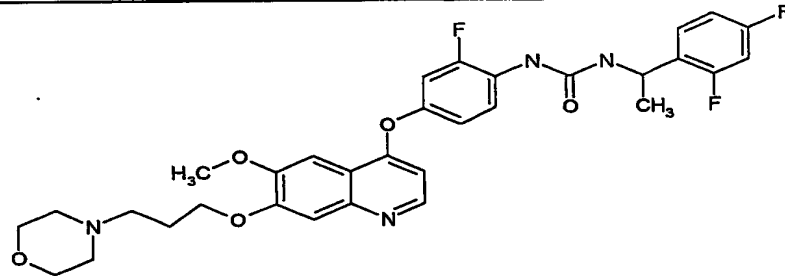
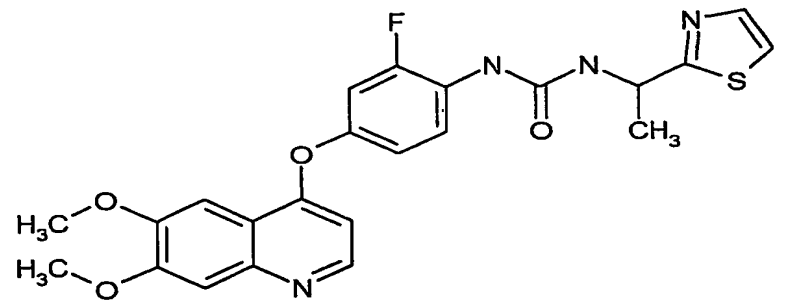
47	 <chem>COc1cc2c(cc1OC)nccc2Oc3ccc(cc3)NC(=O)N[C@H](C)c4ccc(Cl)cc4</chem>	0.0038
48	 <chem>COc1cc2c(cc1OC)nccc2Oc3ccc(cc3)NC(=O)N[C@@H](C)c4ccc(Cl)cc4</chem>	0.0400
49	 <chem>COc1cc2c(cc1OC)nccc2Oc3ccc(cc3)NC(=O)N[C@H](C)c4ccc(OC)cc4</chem>	0.0032
50	 <chem>COc1cc2c(cc1OC)nccc2Oc3ccc(cc3)NC(=O)N[C@@H](C)c4ccc(OC)cc4</chem>	0.0072

51		0.0076
52		0.0055
53		0.0027
54		0.0695

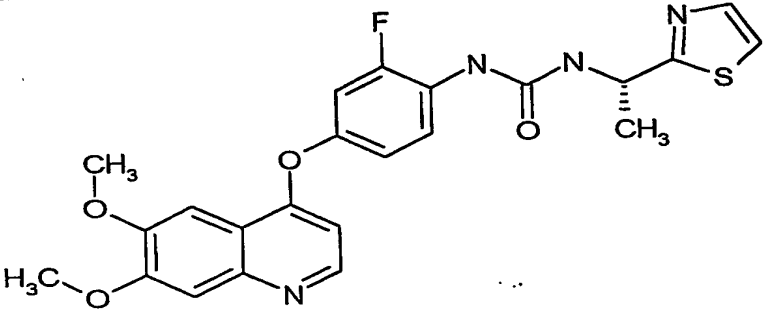
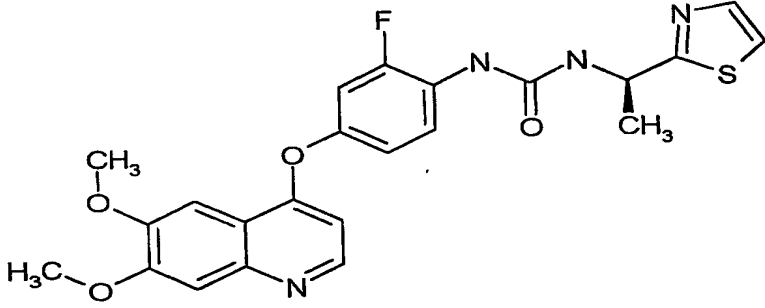
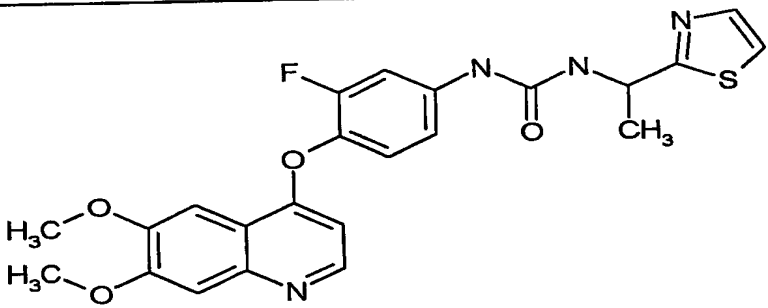
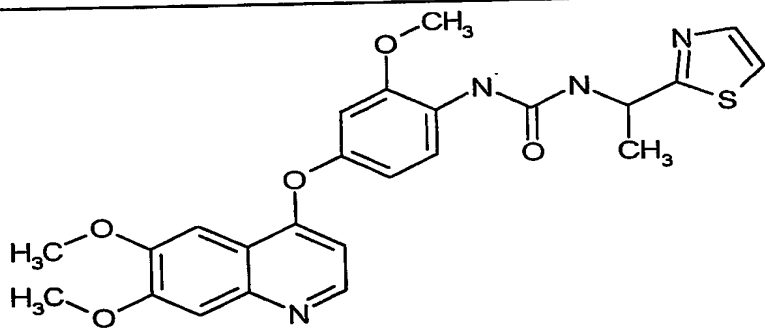
55	 <chem>COc1cc2c(cc1OC)ncnc2Oc3ccc(Cl)cc3NC(=O)N[C@H](C)c4ccc(Br)cc4</chem>	0.0454
56	 <chem>COc1cc2c(cc1OC)ncnc2Oc3cc(C)c(C)cc3NC(=O)N[C@H](C)c4ccc(Br)cc4</chem>	0.1933
57	 <chem>COc1cc2c(cc1OC)ncnc2Oc3ccc(Cl)cc3NC(=O)N[C@H](C)c4ccc(Br)cc4</chem>	0.1275
58	 <chem>COc1cc2c(cc1OC)ncnc2Oc3cc(C)ccc3NC(=O)N[C@H](C)c4ccc(Br)cc4</chem>	0.0809

59		0.0203
60		0.1152
61		0.0443
62		0.0294

63		0.0309
64		0.0094
65		0.0139
66		0.0147

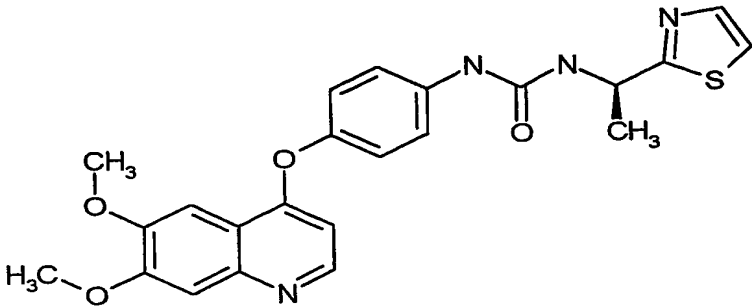
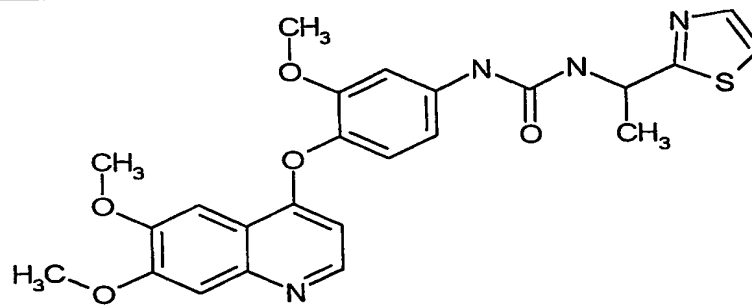
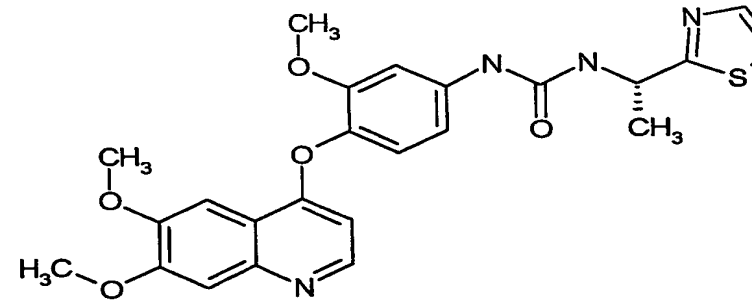
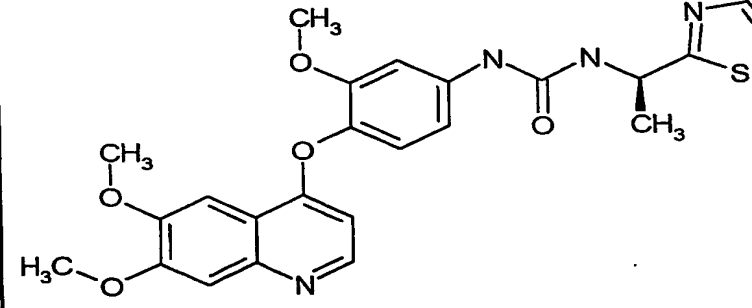
67		0.0057
68		0.0098
69		0.0115
70		0.0036

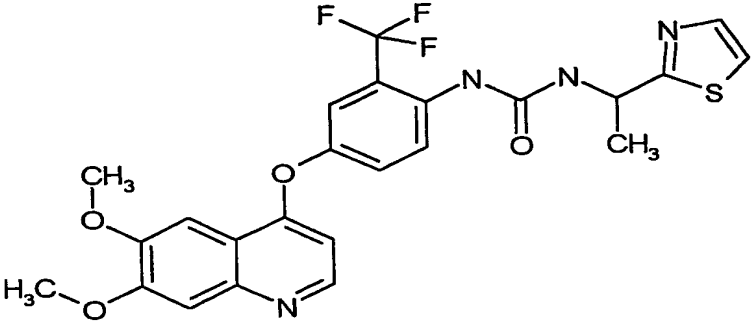
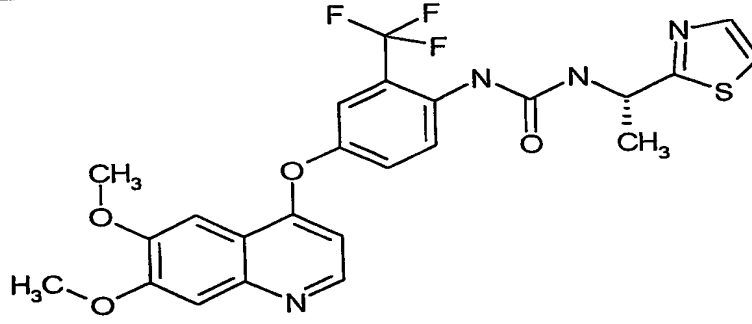
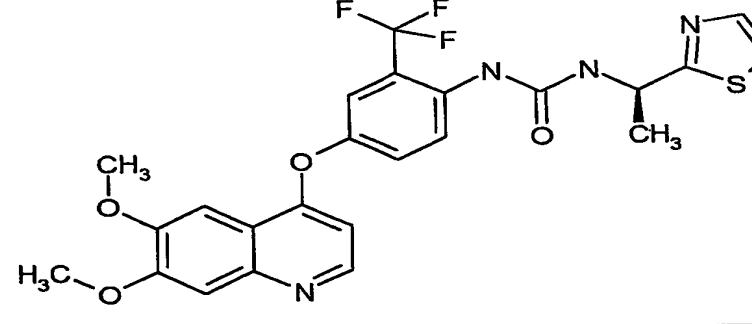
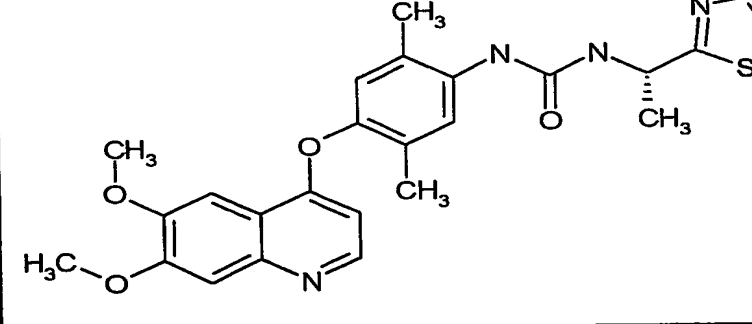
123

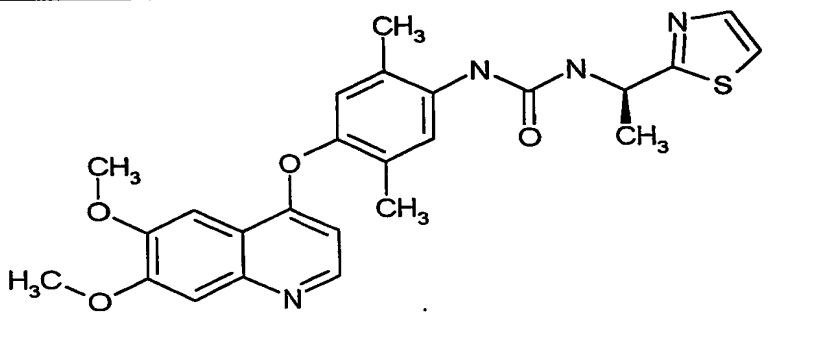
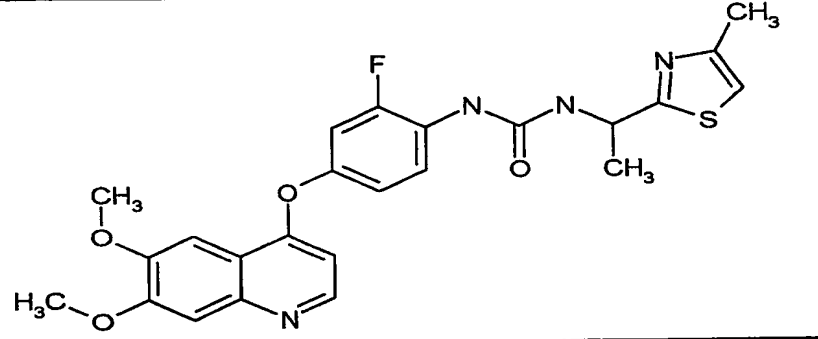
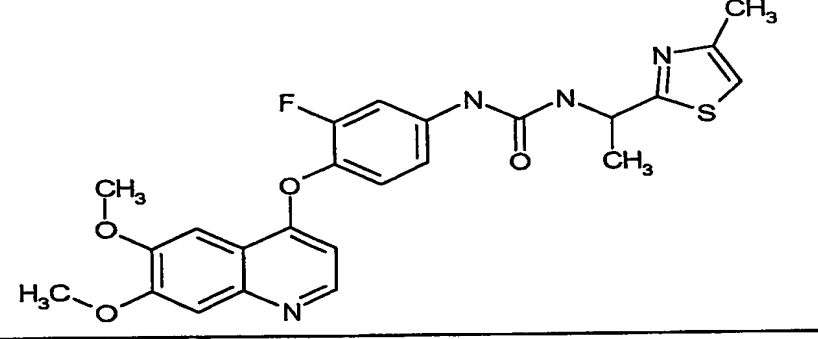
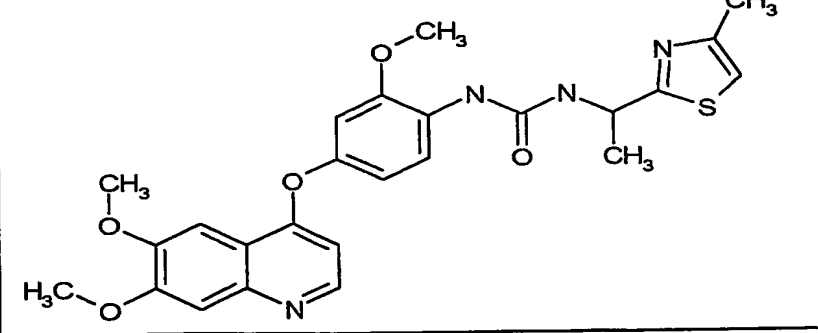
71		0.0030
72		0.0049
73		0.0030
74		0.0050

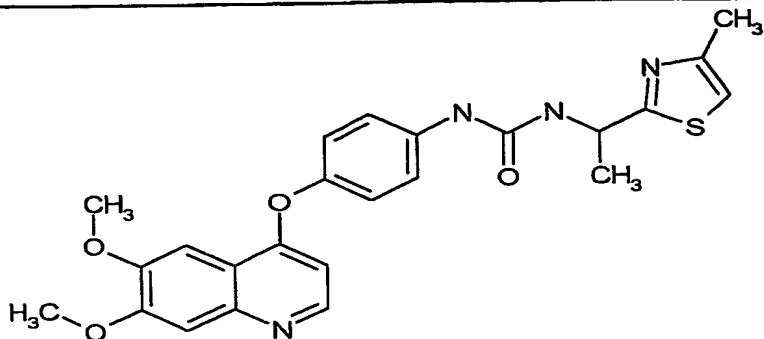
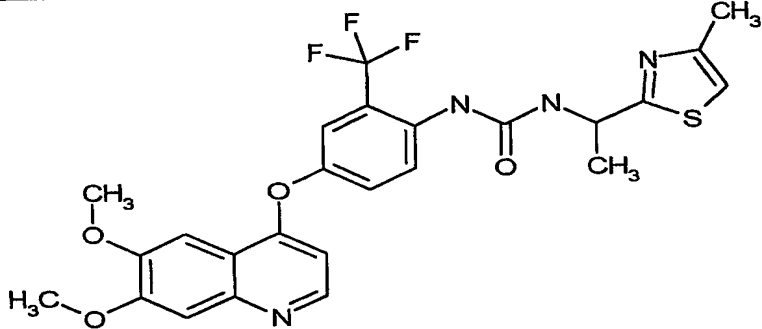
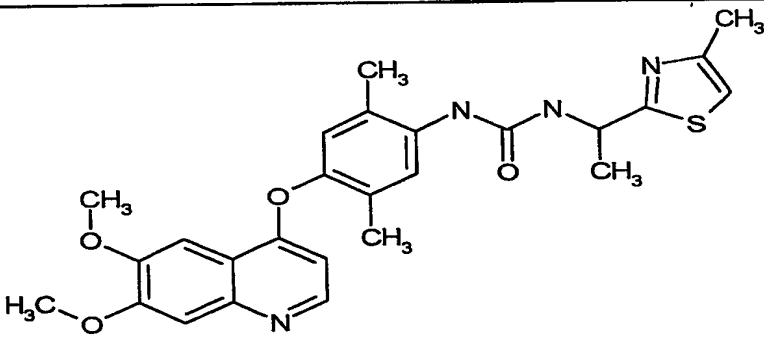
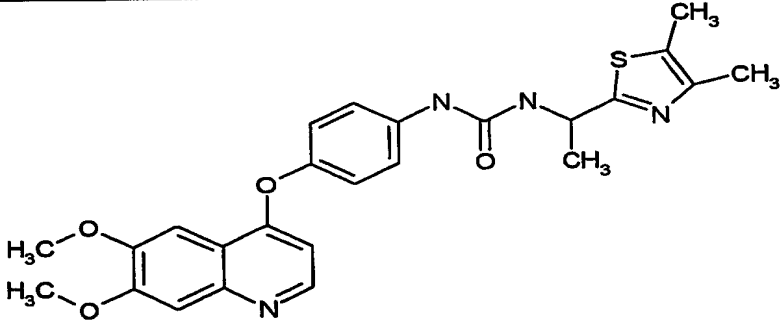
124

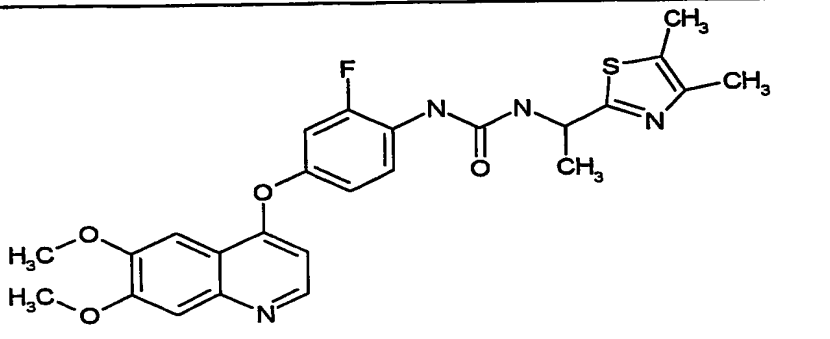
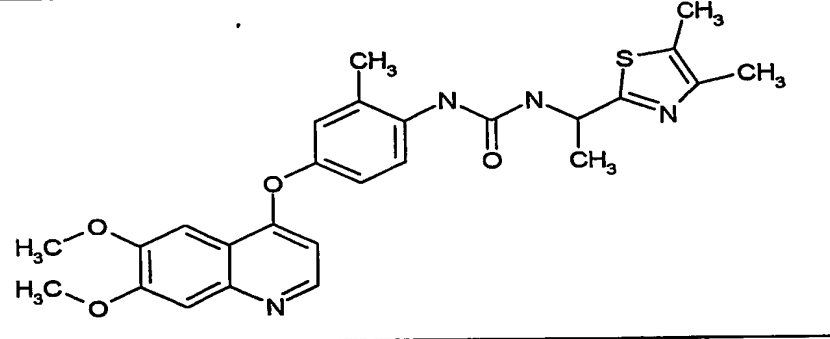
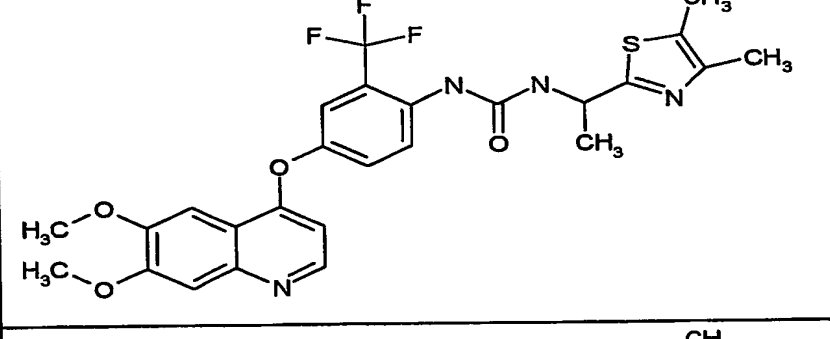
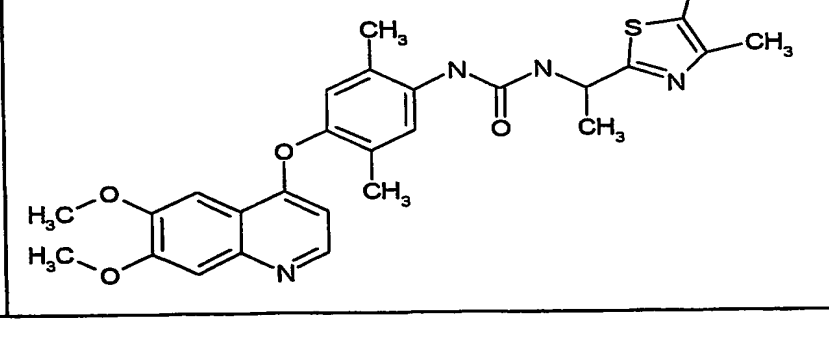
75	 <chem>COc1cc2c(cc1Oc3ccc(NC(=O)N[C@H](C)c4scnc4)cc3OC)ncn2</chem>	0.0021
76	 <chem>COc1cc2c(cc1Oc3ccc(NC(=O)N[C@@H](C)c4scnc4)cc3OC)ncn2</chem>	0.0071
77	 <chem>COc1cc2c(cc1Oc3ccc(NC(=O)N[C@H](C)c4scnc4)cc3)ncn2</chem>	0.0047
78	 <chem>COc1cc2c(cc1Oc3ccc(NC(=O)N[C@@H](C)c4scnc4)cc3)ncn2</chem>	0.0029

79		0.0069
80		0.0062
81		0.0062
82		0.0089

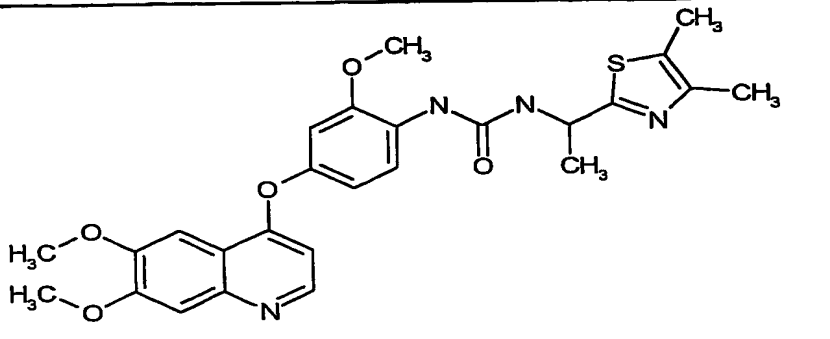
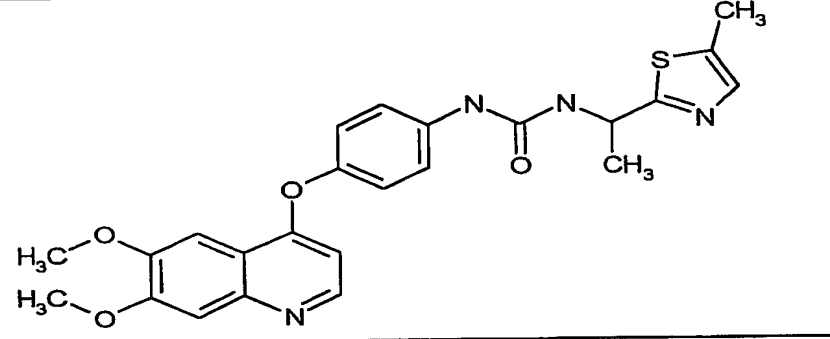
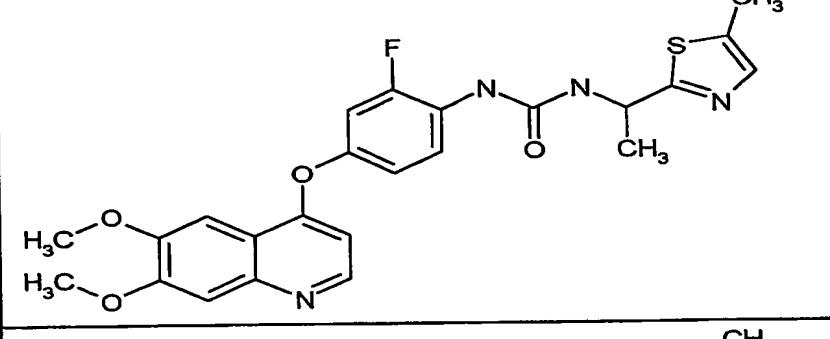
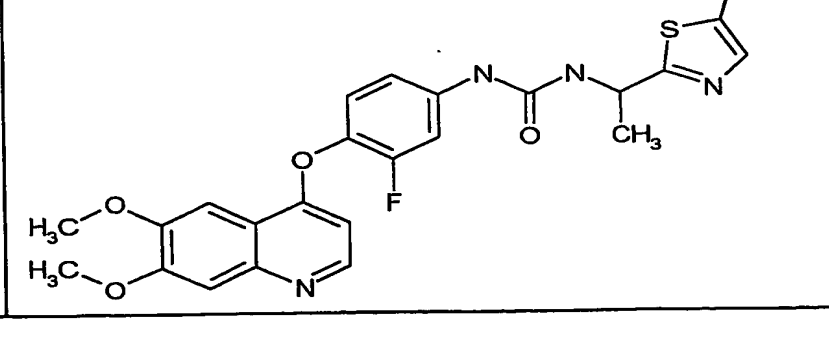
83		0.0102
84		0.0102
85		0.0174
86		0.0125

87	 <chem>COc1ccc2nc(ccc2c1)Oc3cc(C)c(NC(=O)N[C@@H](C)c4ncsc4)cc3C</chem>	0.0265
88	 <chem>COc1ccc2nc(ccc2c1)Oc3ccc(F)cc3NC(=O)N[C@@H](C)c4nc(C)sc4</chem>	0.0029
89	 <chem>COc1ccc2nc(ccc2c1)Oc3ccccc3FNC(=O)N[C@@H](C)c4nc(C)sc4</chem>	0.0031
90	 <chem>COc1ccc2nc(ccc2c1)Oc3ccc(OC)cc3NC(=O)N[C@@H](C)c4nc(C)sc4</chem>	0.0036

91	 <chem>COc1cc2c(cc1OC)ncnc2Oc3ccc(cc3)NC(=O)N(C)Cc4sc(C)n4</chem>	0.0032
92	 <chem>COc1cc2c(cc1OC)ncnc2Oc3ccc(cc3C(F)(F)F)NC(=O)N(C)Cc4sc(C)n4</chem>	0.0084
93	 <chem>COc1cc2c(cc1OC)ncnc2Oc3cc(C)cc(C)c3NC(=O)N(C)Cc4sc(C)n4</chem>	0.0386
94	 <chem>COc1cc2c(cc1OC)ncnc2Oc3ccc(cc3)NC(=O)N(C)Cc4c(C)c(C)nc4S</chem>	0.0535

95	 <chem>COc1ccc2nc(Oc3ccc(NC(=O)N(C)C4=C(C)N=CS4)cc3F)cc2c1OC</chem>	0.0383
96	 <chem>COc1ccc2nc(Oc3ccc(NC(=O)N(C)C4=C(C)N=CS4)cc3C)cc2c1OC</chem>	0.1468
97	 <chem>COc1ccc2nc(Oc3ccc(NC(=O)N(C)C4=C(C)N=CS4)cc3C(F)(F)F)cc2c1OC</chem>	0.1202
98	 <chem>COc1ccc2nc(Oc3cc(C)cc(NC(=O)N(C)C4=C(C)N=CS4)c3C)cc2c1OC</chem>	0.4260

130

99	 <chem>COc1ccc(NC(=O)N(C)C2=CN(C)=CS2)cc1Oc3ccc4c(n3)cc(OC)c(OC)c4</chem>	0.0126
100	 <chem>COc1ccc2c(n1)cc(OC)c(OC)c2Oc3ccc(NC(=O)N(C)C4=CN(C)=CS4)cc3</chem>	0.0157
101	 <chem>COc1ccc2c(n1)cc(OC)c(OC)c2Oc3ccc(NC(=O)N(C)C4=CN(C)=CS4)c(F)c3</chem>	0.0201
102	 <chem>COc1ccc2c(n1)cc(OC)c(OC)c2Oc3cc(NC(=O)N(C)C4=CN(C)=CS4)ccc3F</chem>	0.0203

131

103	 <chem>COc1cc2c(cc1OC)ncnc2Oc3ccc(C)cc3NC(=O)N[C@@H](C)c4cc(C)nsc4</chem>	0.0696
104	 <chem>COc1cc2c(cc1OC)ncnc2Oc3ccc(C(F)(F)F)cc3NC(=O)N[C@@H](C)c4cc(C)nsc4</chem>	0.0220
105	 <chem>COc1cc2c(cc1OC)ncnc2Oc3ccc(OC)cc3NC(=O)N[C@@H](C)c4cc(C)nsc4</chem>	0.0127

薬理試験例1：M-CSF刺激によるマクロファージ様細胞株BAC-1.2F5内のc-fmsチロシンキナーゼ活性に対する阻害能の測定

細胞膜上にM-CSFのレセプターであるc-fmsを発現しているマクロファージ様細胞株BAC-1.2F5 (CLAUDIA M. et al., J. Cell.Physiol., 130, 420-427 (1987), "Isolation and Characterization of a Cloned Growth Factor Dependent Macrophage Cell Line, BAC1.2F5") を37℃, 5%CO₂インキュベータ内において L-cell 上清および10%ウシ胎仔血清を含むDMEM培地 (GIBCO BRL社) で約50-70%コンフルエントとなるように培養し、同培地でコラーゲンタイプIコート96ウェル平底プレートの各ウェルに 5.0×10^4 個となるように播種した。37℃で12時間培養した後、培地を0.1%のウシ胎仔血清を含むDMEM培地に交換し12時間培養を行った。その後ジメチルスルフォキシドに溶解させた被験物質を各ウェルに添加して 更に37℃で1時間培養を行った。ヒト組換え型M-CSFを終濃度50ng/mlとなるよう添加し、37℃で6分間細胞を刺激した。培地を除去した後ウェルに可溶化緩衝液 (20mM HEPES (pH7.4)、150mM NaCl、0.2% TritonX-100、10% グリセロール、5mM オルトバナジル酸ナトリウム、5mM エチレンジアミン4酢酸2ナトリウム、2mM Na₄P₂O₇) を50μl添加し、4℃で2時間振蕩して細胞抽出液を調製してアッセイ用サンプルとし、ELISAアッセイに供した。

ELISAアッセイ用のプレートは以下のように調製を行った。ELISA用マイクロプレート (Maxisorp; NUNC社より購入) に5μg/mlの抗リン酸化チロシン抗体 (PY20; Transduction Laboratories社) を含むリン酸緩衝生理食塩水 (pH7.4) を50μl加えて、4℃で1晩静置し固相化を行った。その後0.1% Tween-20を含むCa, Mg freeリン酸緩衝液 (以下「PBS-T」とする) 200μlで2回、各ウェルの洗浄を行った後 ブロッキング液 (大日本製薬：ブロックエース) を200μl各ウェルに添加し室温で2時間静置してブロッキングを行った。

ELISA用マイクロプレート (Maxisorp; NUNC社より購入) に5μg/mlの抗リン酸化チロシン抗体 (PY20; Transduction Laboratories社) を含むリン酸緩衝生理食塩水 (pH7.4) を50μl加え

て、4℃で1晩静置し固相化を行った。プレートを洗浄した後、ブロッキング液を300 μ l添加し室温で2時間静置してブロッキングを行った。洗浄後、上記の細胞抽出液を全量移し4℃で1晩静置した。洗浄後、抗c-fms抗血清（アップステート・バイオテクノロジー社）を室温で1時間反応させ、さらに洗浄後、ペルオキシダーゼを標識した抗ウサギIg抗体（アマシャム社）を室温で1時間反応させた。洗浄後、ペルオキシダーゼ用発色基質（住友ベークライト社）を添加して反応を開始した。適当な発色が得られた後、反応停止液を添加し反応を止めマイクロプレートリーダーにより450nmの吸光度を測定した。薬物を添加せずM-CSFを添加した場合の吸光度を100%のc-fmsリン酸化活性、薬物およびM-CSFを添加していない場合の吸光度を0%のc-fmsリン酸化活性として各ウェルのc-fmsリン酸化活性を求めた。被験物質の濃度を数段階に変えて、それぞれの場合におけるc-fmsのリン酸化に対する阻害率を求め、被験物質のc-fmsリン酸化50%阻害濃度（IC₅₀）を算出した。結果は前記表に示される通りであった。

薬理試験例2：マクロファージ様細胞株BAC-1.2F5のM-CSF依存的細胞増殖に対する阻害能の測定

細胞膜上にM-CSFのレセプターであるc-fmsを発現しているマクロファージ様細胞株BAC1.2F5（CLAUDIA M. et al., J. Cell.Physiol., 130, 420-427 (1987), “Isolation and Characterization of a Cloned Growth Factor Dependent Macrophage Cell Line, BAC1.2F5”）を37℃, 5%CO₂インキュベータ内においてL-cell上清および10%ウシ胎仔血清を含むDMEM培地（GIBCO BRL社より購入）で約50-70%コンフルエントとなるように培養し、10%ウシ胎仔血清を含むDMEM培地にヒト組換え型をM-CSF終濃度50ng/mlとなるよう添加した培地を用いて96ウェル平底プレートの各ウェルに5.0 \times 10³個となるように播種した。37℃で24時間培養した後、ジメチルスルフォキシドに溶解させた被験物質を目的の濃度となるよう各ウェルに添加して37℃, 5%CO₂インキュベータ内において72時間培養を行った。その後MTS試薬（プロメガ社より購入）を各ウェルに20 μ l添加した後37℃, 5%CO₂インキュベータ内において2時間培養した。その後マイクロプレートリーダーを用いて490nmの吸光度を測

定した。薬物を添加せずM-C S Fを添加した場合の吸光度を100%の細胞増殖、薬物およびM-C S Fを添加していない場合の吸光度を0%の細胞増殖として被験物質添加時の細胞増殖率を求めた。被験物質の濃度を数段階に変えて、それぞれの場合における細胞増殖率を算出した。その結果本発明の化合物群はBAC-1.2F5細胞株のM-C S F依存的細胞増殖を濃度依存的に抑制した。代表例を図1に示す。

薬理試験例3：マウス骨髄細胞と骨芽細胞用細胞株との共培養による破骨細胞分化誘導試験

マウス骨芽細胞様細胞株KS483 (YAMASHITA T. et al., Bone, 19, 429-436 (1996), "Subcloning of Three Osteoblastic Cell Lines with Distinct Differentiation Phenotypes from the Mouse Osteoblastic Cell line KS-4 ") を10%ウシ胎仔血清を含む α -MEM培地 (GIBCO BRL社より購入) で約90%コンフルエントとなるように培養し、10%ウシ胎仔血清を含有する同培地で48ウェル平底プレートの各ウェルに 2.0×10^3 個となるように播種した。4週齢の雄性DDYマウス (日本エスエルシーより購入) の大腿、脛骨より採取した骨髄細胞を上記のKS483を播種したウェル と同一のウェル に 2.0×10^4 個播種し、最終濃度 10^{-8} mol/L となるよう1, 25 (OH) $_2$ VD $_3$ を添加した。更にジメチルスルフォキシドに溶解させた被験物質を目的の濃度となるよう各ウェル に添加して37℃, 5%CO $_2$ インキュベータ内において6日間培養を行った。培地は2日毎に交換し、その都度上記濃度となるよう1, 25 (OH) $_2$ VD $_3$ および被験物質を添加した。6日間の培養後破骨細胞の膜状に存在する特異的なマーカーである酒石酸耐性酸ホスファターゼ (以下「TRAP」とする) 活性を指標に染色 (ACID PHOSPHATASE LEUKOCYTE ; SIGMA社) し観察を行った。染色後光学顕微鏡下で観察した結果本発明の化合物群はTRAP活性により染色される破骨細胞数を濃度依存的に減少させた。同時にTRAP活性についてp-ニトロフェニルフォスファターゼ (SIGMA 104 phosphatase substrate ; SIGMA社 ; 以下「PNP」とする) を用いた酵素活性の測定により評価を行った。PNPを用いた酵素活性の測定については以下のように行った。6日間培養後の各ウェルの培地を除去した後アセトン-水-クエン酸緩衝液 (重量比1

5 : 9 : 1) 混合液で固定した。洗浄後水-酢酸緩衝液-酒石酸緩衝液(重量比 22 : 1 : 1) 混合液に PNP を最終濃度 0.4 mg/ml となるよう溶解させた。この PNP 溶液を各ウェルに添加し、1 時間室温にて攪拌した。攪拌後更に 0.5 N NaOH を $50 \mu\text{l}$ 添加し、各ウェルの反応液を 96 ウェル平底プレートに $100 \mu\text{l}$ ずつ分注した後マイクロプレートリーダーにより 405 nm の吸光度を測定した。薬物を添加せず 1, 25 (OH) $_2$ VD $_3$ 存在下 KS 4 83 およびマウス骨髓細胞のみで培養した場合の吸光度を 100% の TRAP 活性とし、薬物およびマウス骨髓細胞を添加していない場合の吸光度を 0% の TRAP 活性として各ウェルの TRAP 活性を求めた。被験物質の濃度を数段階に変えて、それぞれの場合における TRAP 活性に対する阻害率を求めた。その結果本発明の化合物群は濃度依存的に TRAP 活性を低下させた。つまり濃度依存的に破骨細胞の分化を抑制した。代表例を図 2 に示す。

薬理試験例 4 : ヒトメラノーマ細胞 (A375) を用いたヌードマウス骨転移モデルにおける抑制効果

A375 ヒトメラノーマ細胞株 (財団法人癌研究会より入手) をドミトール-ケタラル麻酔下において $1.0 \times 10^5 \text{ cells/head}$ となるようヌードマウスの左心室に移植し、移植当日に体重が均一となるよう 1 群 5 匹ずつに群分けを実施した。移植翌日より被験物質を 40 mg/kg/day となるよう、対照群には媒体を 28 日間、1 日 2 回経口投与した。移植後 21 日目、28 日目に X 線撮影を実施し、その撮影画像について画像解析ソフト (Image Gauge, FUJI FILM) を用いて各個体におけるメラノーマの骨転移に伴う大腿、脛骨上の骨吸収巣の面積を算出して各群の平均を求めた。被験物質投与群と対照群の面積を比較することにより薬効の評価を実施した。その結果本発明の化合物群はメラノーマの骨転移に伴う骨吸収面積の拡大を抑制した。代表例を図 3 に示す。

薬理試験例 5 : ヒトメラノーマ細胞 (A375) を用いたヌードラット骨転移モデルにおける抑制効果

A375 ヒトメラノーマ細胞株 (財団法人癌研究会より入手) をドミトール-ケタラル麻酔下において $5.0 \times 10^5 \text{ cells/head}$ となるようヌードマウスの左心室に移植し、移植当日に体重が均一となるよう 1 群 8 匹ずつに群分けを実施した。移植翌日より被験物質を 50 mg/kg となるよう、対照

群には媒体を21日間、1日1回経口投与した。移植後21日目にX線撮影を実施し、その撮影画像について画像解析ソフト (Image Gauge, FUJI FILM) を用いて各個体におけるメラノーマの骨転移に伴う大腿、脛骨上の骨吸収巣の面積を算出して各群の平均を求めた。被験物質投与群と対照群の面積を比較することにより薬効の評価を実施した。その結果本発明の化合物群はメラノーマの骨転移に伴う骨吸収面積の拡大を抑制した。代表例を図4に示す。

薬理試験例6：卵巣摘出モデルラットにおける破骨細胞数増加抑制効果

6週齢の雌性SDラット (日本エスエルシーより購入) を体重が均一になるよう1群6匹ずつに群分けを実施した。群分け実施7日後に両卵巣を摘出し骨粗鬆症モデルを作成した。被験物質については20mg/kg/dayとなるよう、対照群には媒体を群分け当日より28日間、1日1回経口投与した。移植21日後両足脛骨を摘出し10%緩衝ホルマリンで固定後切片を作製しTRAP染色を実施した。光学顕微鏡とパーソナルコンピュータを連動させ、骨形態解析ソフト (Luzex F Bone System, (株) ニレコ) を用いて脛骨骨幹端部の一次海綿骨領域のTRAP陽性の破骨細胞数の測定を実施した。2個以上の核を有するTRAP陽性細胞を破骨細胞とした。測定は成長軟骨の一端とgrowth cartilage metaphyseal junction (以下「GCMJ」とする) を結ぶ線もしくは成長軟骨下の両端を結ぶ線と平行でGCMJに接する線を基線として、そこから骨幹側に約0.4 mm、さらに横側はGCMJを中心にして約2.4 mm離れた0.96 mm²の面積を示す長方形の領域と設定し測定視野とした。その結果本発明の化合物群は有意に破骨細胞数を減少させた。代表例を図5に示す。

薬理試験例7：ELISA法を用いたKDRリン酸化阻害活性の測定

ヒトKDRをトランスフェクションしたNIH3T3細胞 (Sawano A et al., Cell Growth & Differentiation, 7, 213-221 (1996)) を5%炭酸ガスインキュベーター内において10%ウシ胎仔血清を含むDMEM培地 (GIBCO BRL社より購入) で50~70%コンフルエントとなるまで培養した。ハーベストした細胞を同培地でコラーゲンタイプ1コート96ウェル平底プレートに1.5 x 10⁴個/wellとなるように播種し37℃で1晩培養した。0.1%ウシ胎仔血清を含むDMEM培地に交換し、ジメチルスルホキシドに溶解させた被

験物質を各ウェルに添加して37℃で更に1時間培養した。ヒト組換え型血管内皮増殖因子（以下、「VEGF」と略す）を最終濃度が100 ng/mlとなるように添加し、37℃で2分間細胞を刺激した。培地を除去し細胞をリン酸緩衝生理食塩水（pH 7.4）で洗浄後、可溶化緩衝液（20 mM HEPES（pH 7.4）、150 mM NaCl、0.2% Triton X-100、10% Glycerol、5 mM オルトバナジル酸ナトリウム、5 mM エチレンジアミン4酢酸2ナトリウム、2 mM $\text{Na}_4\text{P}_2\text{O}_7$ ）を50 μl 添加し、4℃で2時間振蕩して細胞抽出液を調製した。

ELISA用マイクロプレート（Maxisorp；NUNC社より購入）に5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の抗phospho-tyrosine抗体（PY20；Transduction Laboratories社より購入）を含むリン酸緩衝生理食塩水（pH 7.4）を50 μl 加えて、4℃で1晩静置し固相化を行った。プレートを洗浄した後、ブロッキング液を300 μl 添加し室温で2時間静置してブロッキングを行った。洗浄後、上記の細胞抽出液を全量移し4℃で1晩静置した。洗浄後、抗KDR抗体（サンタクルーズ社より購入）を室温1時間反応させ、さらに洗浄後、ヘルオキシダーゼ標識した抗ウサギIg抗体（アマシャム社より購入）を室温1時間反応させた。洗浄後、ヘルオキシダーゼ用発色基質（住友ベークライト社より購入）を添加して反応を開始した。適当な発色が得られた後、反応停止液を添加し反応を止めマイクロプレートリーダーにより450 nmの吸光度を測定した。薬物を添加せずVEGFを添加した場合の吸光度を100%のKDRリン酸化活性、薬物及びVEGFを添加していない場合の吸光度を0%のKDRリン酸化活性として各ウェルのKDRリン酸化活性を求めた。被験物質の濃度を数段階に変えて、それぞれの場合におけるKDRのリン酸化に対する阻害率を求め、被験物質のKDRリン酸化50%阻害濃度（ IC_{50} ）を算出した。

本発明による化合物群の代表例に関するKDRリン酸化50%阻害濃度（ IC_{50} ）は表2に記載される通りであった。また、KDRリン酸化阻害活性のc-fmsリン酸化阻害活性に対する選択比も併せて表2に示した。なお、選択比は、KDRリン酸化50%阻害濃度 [μM] / c-fmsリン酸化50%阻害濃度 [μM] が5未満の場合には「0」と、5以上のときは「1」と、10以上のときは「2」と、50以上のときは「3」と、それぞれ表記した。

表 2

実施例番号	KDR (μ M)	選択比
1	0.0011	0
2	0.0323	2
3	<0.0010	0
4	0.0010	0
5	0.0214	1
6	0.0018	0
7	0.0031	0
8	0.3897	2
9	0.0027	0
10	0.0030	0
11	0.1232	2
12	0.0028	0
13	<0.0010	0
14	0.0688	1
15	<0.0010	0

139

16	0.0031	0
17	0.3149	3
18	0.0018	0
19	0.0015	0
20	0.1462	2
21	0.0021	0
22	0.0039	0
23	0.6000	3
24	0.0024	0
25	0.0035	0
26	0.1550	1
27	0.0020	0
28	<0.0010	0
29	0.0273	2
30	<0.0010	0

140

31	0.0010	0
32	0.0294	1
33	<0.0010	0
34	0.2963	2
35	0.3097	2
36	0.1343	0
41	0.0188	1
42	0.0166	0
45	0.0025	0
46	0.5071	3
47	0.3097	3
48	0.0027	0
49	0.0454	2
50	0.0283	0
51	0.0382	1

52	0.0072	0
53	0.0374	2
54	0.5740	1
55	0.0016	0
56	0.0096	0
57	0.0036	0
58	0.0021	0
59	0.0087	0
60	0.0019	0
61	0.0192	0
62	0.0027	0
63	0.0026	0
64	0.0098	0
65	0.0319	0
66	0.0165	0

142

67	0.0029	0
68	0.0056	0
69	0.0052	0
70	0.0551	2
71	0.0399	2
72	0.0356	1
73	0.0433	2
74	0.3176	3
75	0.1463	3
76	0.4368	3
77	0.1012	2
78	0.0539	2
79	0.0952	2
80	0.5257	3
81	1.0521	3

82	0.6501	3
83	0.0079	0
84	0.6609	3
85	0.0216	0
86	0.2081	2
87	0.2731	2
88	0.0087	0
89	0.0174	1
90	0.1110	2
91	0.0288	1
92	0.0043	0
93	0.2680	1
99	0.2924	2
100	0.3108	2
101	0.2387	2

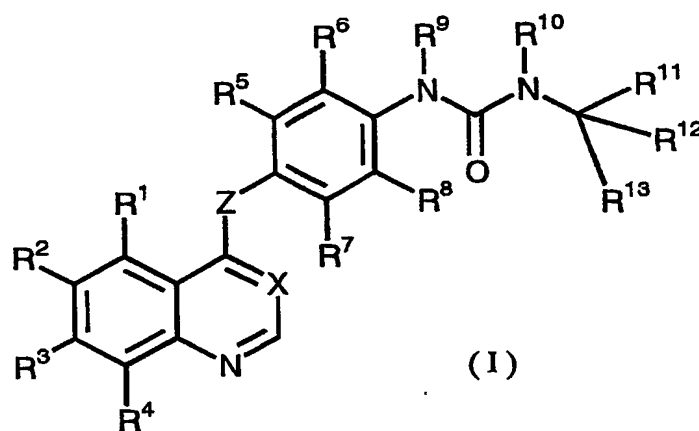
144

102	0.2193	2
103	0.0909	0
104	0.0361	0
105	0.3096	2

このように本発明による化合物は、インビトロにおいて強力なc-fmsのリン酸化阻害活性を有するとともに、インビトロにおいてKDRのリン酸化よりもc-fmsのリン酸化を選択的に阻害する。

請求の範囲

1. 式(I)の化合物、またはそれらの薬学上許容される塩もしくは溶媒合物。



(上記式中、

Xは、CHまたはNを表し、

Zは、OまたはSを表し、

R¹、R²、およびR³は同一または異なってもよく、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、C₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルコキシ基、C₂₋₆アルケニル基、C₂₋₆アルキニル基、ニトロ基、-NR¹⁰⁶R¹⁰⁷ (R¹⁰⁶およびR¹⁰⁷は、同一または異なってもよく、水素原子またはC₁₋₄アルキル基 (このアルキル基は水酸基、-OR¹⁰⁸ (R¹⁰⁸はC₁₋₄アルキル基を表す)、または-NR¹⁰⁹R¹¹⁰ (R¹⁰⁹およびR¹¹⁰は、同一または異なってもよく、水素原子またはC₁₋₄アルキル基を表す) により置換されていてもよい) を表す)、-CONR¹¹¹R¹¹² (R¹¹¹およびR¹¹²は、同一または異なってもよく、水素原子またはC₁₋₄アルキル基 (このアルキル基は水酸基、-OR¹¹³ (R¹¹³はC₁₋₄アルキル基を表す)、または-NR¹¹⁴R¹¹⁵ (R¹¹⁴およびR¹¹⁵は、同一または異なってもよく、水素原子またはC₁₋₄アルキル基を表す) により置換されていてもよい) を表す)、または-COOR¹¹⁶ (R¹¹⁶は、水素原子またはC₁₋₄アルキル基 (このアルキル基は水酸基、-OR¹¹⁷ (R¹¹⁷はC₁₋₄アルキル基を表す)、または-NR¹¹⁸R¹¹⁹ (R¹¹⁸およびR¹¹⁹は、同一または異なってもよく、水素原子またはC₁₋₄アルキル基を

表す) により置換されていてもよい) を表す) を表し、この C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基は、ハロゲン原子、水酸基、 C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} アルコキシ基、 C_{1-4} アルコキシカルボニル基、アミノ基 (このアミノ基の 1 または 2 の水素原子は、それぞれ、 C_{1-4} アルキル基 (この C_{1-4} アルキル基は水酸基または C_{1-4} アルコキシ基により置換されていてもよい) により置換されていてもよい)、基 $R^{15}R^{16}N-C(=O)-O-$ (R^{15} および R^{16} は、同一または異なってもよく、水素原子または C_{1-4} アルキル基 (このアルキル基は水酸基または C_{1-4} アルコキシ基により置換されていてもよい) を表す)、または基 $R^{17}-(S)_m-$ (R^{17} は、ハロゲン原子または C_{1-4} アルキル基により置換されていてもよい飽和または不飽和の 3~7 員炭素環式基または複素環式基を表し、 m は 0 または 1 を表す) により置換されていてもよく、

R^4 は、水素原子を表し、

R^5 、 R^6 、 R^7 、および R^8 は同一または異なってもよく、水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} アルコキシ基、 C_{1-4} アルキルチオ基、トリフルオロメチル基、ニトロ基、またはアミノ基を表し、

R^9 および R^{10} は同一または異なってもよく、水素原子、 C_{1-6} アルキル基または C_{1-4} アルキルカルボニル基を表し、

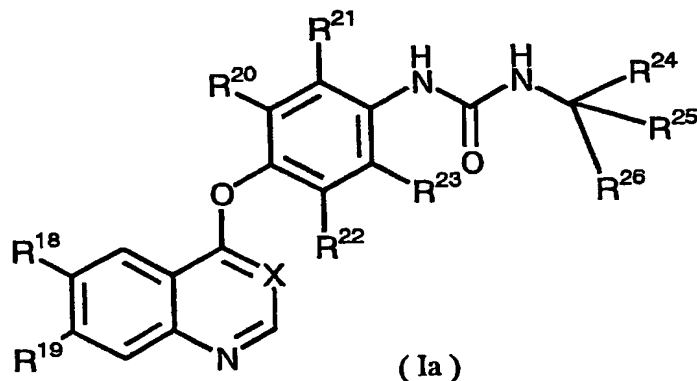
R^{11} および R^{12} のいずれか一方は水素原子を表し、もう一方は C_{1-4} アルキル基を表し、かつ R^{13} は飽和または不飽和の 3~7 員炭素環式基または複素環式基、または飽和または不飽和の 9~12 員の二環式炭素環式基を表し、この炭素環式基および複素環式基は、ハロゲン原子、水酸基、 C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} アルコキシ基、 C_{1-4} アルキルチオ基、トリフルオロメチル基、ニトロ基、または $-NR^{137}R^{138}$ (R^{137} および R^{138} は、同一または異なってもよく、水素原子または C_{1-4} アルキル基 (このアルキル基は水酸基、 $-OR^{139}$ (R^{139} は C_{1-4} アルキル基を表す)、または $-NR^{140}R^{141}$ (R^{140} および R^{141} は、同一または異なってもよく、水素原子または C_{1-4} アルキル基を表す) により置換されていてもよい) を表す) により置換されていてもよく、あるいは、

R^{11} は水素原子を表し、かつ R^{12} と R^{13} とはそれらが結合している炭素原子

と一緒にあって飽和または不飽和の9～12員の二環式炭素環式基を表す。)

2. XがCHを表す、請求項1に記載の化合物。
3. ZがOを表す、請求項1または2に記載の化合物。
4. R^1 および R^4 が水素原子を表す、請求項1～3のいずれか一項に記載の化合物。
5. R^9 および R^{10} が水素原子を表す、請求項1～4のいずれか一項に記載の化合物。
6. R^2 および R^3 が、同一または異なってもよく、 C_{1-6} アルコキシ基を表し、このアルコキシ基は、ハロゲン原子、水酸基、 C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} アルコキシ基、 C_{1-4} アルコキシカルボニル基、アミノ基（このアミノ基の1または2の水素原子は、それぞれ、 C_{1-4} アルキル基（この C_{1-4} アルキル基は水酸基、 C_{1-4} アルコキシ基により置換されていてもよい）により置換されていてもよい）、飽和または不飽和の3～7員炭素環式基または複素環式基により置換されていてもよい、請求項1～5のいずれか一項に記載の化合物。
7. R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 の少なくとも一つが、ハロゲン原子、 C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} アルコキシ基、 C_{1-4} アルキルチオ基、トリフルオロメチル基、ニトロ基、またはアミノ基を表し、残りの基が水素原子を表す、請求項1～6のいずれか一項に記載の化合物。
8. R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 がすべて水素原子を表す、請求項1～6のいずれか一項に記載の化合物。
9. R^{11} および R^{12} のいずれか一方は水素原子を表し、もう一方は C_{1-4} アルキル基を表し、 R^{13} はフェニル基、ナフチル基、イミダゾリル基、オキサゾリル基、チアゾリル基、ピラゾリル基、イソキサゾリル基、またはイソチアゾリル基を表し、これらの基は、ハロゲン原子、 C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} アルコキシ基、 C_{1-4} アルキルチオ基、トリフルオロメチル基、ニトロ基、またはアミノ基（このアミノ基の1または2の水素原子は、それぞれ、 C_{1-4} アルキル基で置換されていてもよい）により置換されていてもよく、あるいは、 R^{11} は水素原子を表し、 R^{12} と R^{13} とはそれらが結合している炭素原子と一緒にあって1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレンまたはインダンを表す請求項1～8のいずれか一項に記載の化合物。

10. 式(Ia)で表される、請求項1に記載の化合物。



(上記式中、

XはCHまたはNを表し、

R¹⁸およびR¹⁹は、同一または異なってもよく、C₁₋₆アルコキシ基を表し、このアルコキシ基は、ハロゲン原子、水酸基、C₁₋₄アルキル基、C₁₋₄アルコキシカルボニル基、アミノ基（このアミノ基の1または2の水素原子は、それぞれ、C₁₋₄アルキル基（このC₁₋₄アルキル基は水酸基またはC₁₋₄アルコキシ基により置換されていてもよい）により置換されていてもよい）、または飽和または不飽和の3～7員炭素環式基または複素環式基により置換されていてもよく、

R²⁰、R²¹、R²²、およびR²³は、同一または異なってもよく、水素原子、ハロゲン原子、C₁₋₄アルキル基、C₁₋₄アルコキシ基、C₁₋₄アルキルチオ基、トリフルオロメチル基、ニトロ基、またはアミノ基を表し、

R²⁴およびR²⁵のいずれか一方は水素原子を表し、もう一方はC₁₋₄アルキル基を表し、かつR²⁶はフェニル基、ナフチル基、イミダゾリル基、オキサゾリル基、チアゾリル基、ピラゾリル基、イソキサゾリル基、またはイソチアゾリル基を表し、これらの基は、ハロゲン原子、C₁₋₄アルキル基、C₁₋₄アルコキシ基、C₁₋₄アルキルチオ基、トリフルオロメチル基、ニトロ基、またはアミノ基（このアミノ基の1または2の水素原子は、それぞれ、C₁₋₄アルキル基で置換されていてもよい）により置換されていてもよく、あるいは、

R²⁴は水素原子を表し、かつR²⁵とR²⁶とはそれらが結合している炭素原子と一緒に1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレンまたはインダンを表

す。)

11. XがCHを表す、請求項10に記載の化合物。

12. R^{18} および R^{19} が同一または異なっているもよく、飽和または不飽和の3～7員炭素環式基または複素環式基により置換されているもよい C_{1-6} アルコキシ基を表す、請求項10または11に記載の化合物。

13. R^{20} 、 R^{21} 、 R^{22} 、および R^{23} の少なくとも一つが、ハロゲン原子、 C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} アルコキシ基、 C_{1-4} アルキルチオ基、トリフルオロメチル基、ニトロ基、またはアミノ基を表し、残りの基が水素原子を表す、請求項10～12のいずれか一項に記載の化合物。

14. R^{20} および R^{21} が同一または異なっているもよく、ハロゲン原子、 C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} アルコキシ基、 C_{1-4} アルキルチオ基、トリフルオロメチル基、ニトロ基、またはアミノ基を表し、 R^{22} および R^{23} が水素原子を表す、請求項10～12のいずれか一項に記載の化合物。

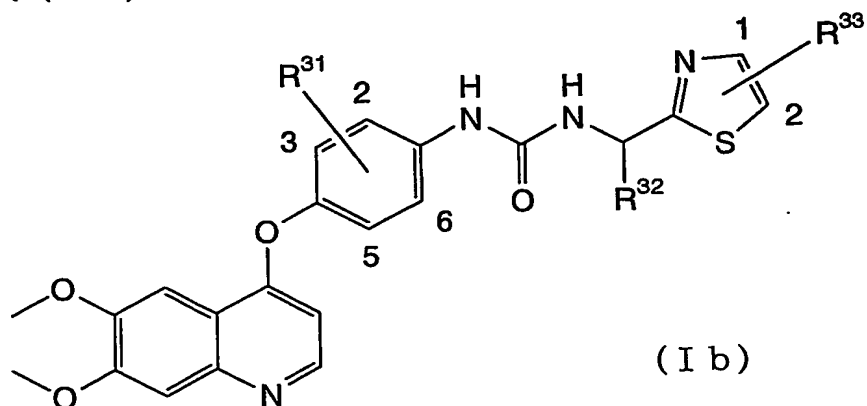
15. R^{21} および R^{22} が同一または異なっているもよく、ハロゲン原子、 C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} アルコキシ基、 C_{1-4} アルキルチオ基、トリフルオロメチル基、ニトロ基、またはアミノ基を表し、 R^{20} および R^{23} が水素原子を表す、請求項10～12のいずれか一項に記載の化合物。

16. R^{20} 、 R^{21} 、 R^{22} 、および R^{23} がすべて水素原子を表す、請求項10～12のいずれか一項に記載の化合物。

17. R^{26} がチアゾリル基を表す、請求項10～16のいずれか一項に記載の化合物。

18. R^{26} が4-フルオロフェニル基を表す、請求項10～16のいずれか一項に記載の化合物。

19. 式(Ib)で表される、請求項1に記載の化合物。



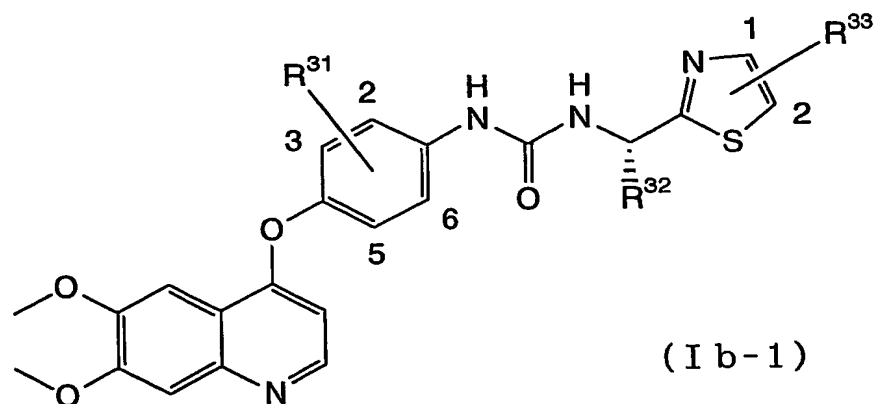
(上記式中、

R^{31} は水素原子、2位におけるフッ素原子、3位におけるフッ素原子、2位におけるメトキシ基、3位におけるメトキシ基、または2位および5位におけるメチル基を表し、

R^{32} はメチル基を表し、

R^{33} は水素原子、1位におけるメチル基、2位におけるメチル基、または1位および2位におけるメチル基を表す。)

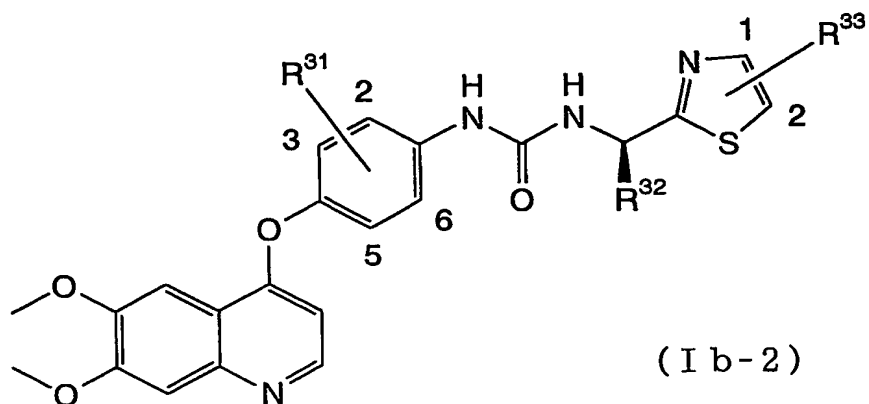
20. 式(Ib)が、式(Ib-1)で表される、請求項19に記載の化合物。



(上記式中、 R^{31} 、 R^{32} 、および R^{33} は、式(Ib)において定義された内容と同義である。)

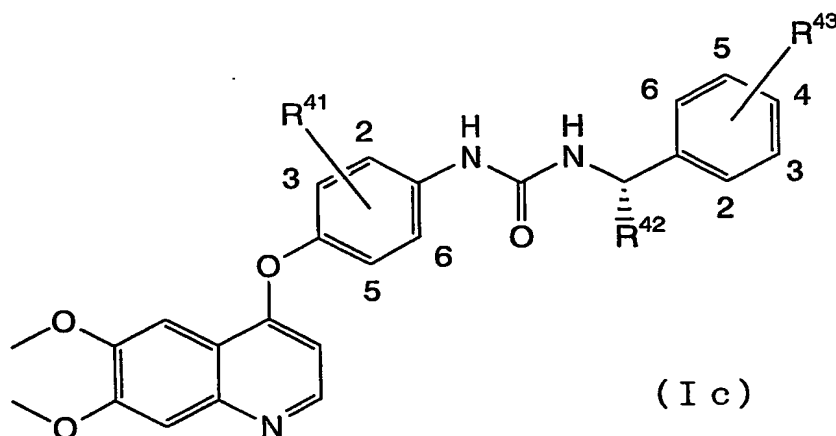
21. 式(Ib)が、式(Ib-2)で表される、請求項19に記載の化合物。

151



(上記式中、 R^{31} 、 R^{32} 、および R^{33} は、式(I b)において定義された内容と同義である。)

22. 式(I c)で表される、請求項1に記載の化合物。



(上記式中、

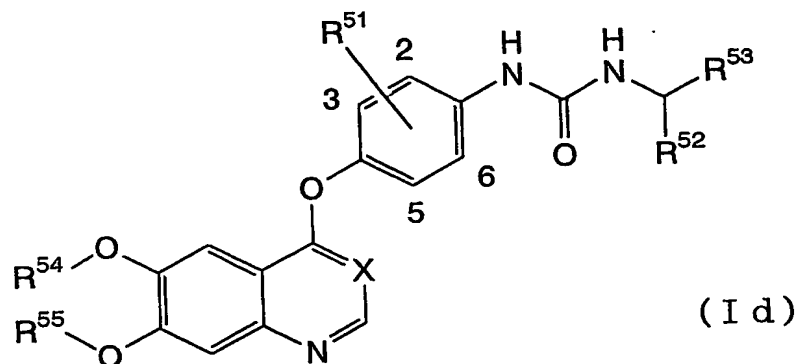
R^{41} は水素原子、2位におけるフッ素原子、3位におけるフッ素原子、2位における塩素原子、3位における塩素原子、2位および3位におけるメチル基、2位および5位におけるメチル基、2位におけるメトキシ基、3位におけるメトキシ基、2位におけるメチル基、または2位におけるトリフルオロメチル基を表し、

R^{42} はメチル基を表し、

R^{43} は4位におけるフッ素原子、3位における臭素原子、4位における臭素原子、2位におけるメトキシ基、3位におけるメトキシ基、4位におけるメトキシ基、4位における塩素原子、4位におけるメチル基、または4位におけるニト

口基を表す。)

23. 式(I d)で表される、請求項1に記載の化合物。



(上記式中、

XはCHまたはNを表し、

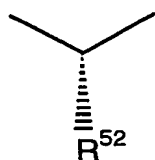
R⁵¹は水素原子、2位におけるフッ素原子、3位におけるフッ素原子、2位におけるメトキシ基、3位におけるメトキシ基、または2位および5位におけるメチル基を表し、

R⁵²はメチル基を表し、

R⁵³はイミダゾリル基、ピラゾリル基、オキサゾリル基、イソキサゾリル基、チアゾリル基、またはイソチアゾリル基（これらの基上の1または2個の水素原子はハロゲン原子またはC₁₋₄アルキル基に置換されていてよい）を表し、

R^{54} および R^{55} は、同一または異なっているとしてもよく、水素原子または C_{1-6} アルキル基を表し、このアルキル基は、水酸基、ハロゲン原子、 $-OR^{56}$ (R^{56} は C_{1-4} アルキル基を表す)、 $-NR^{57}R^{58}$ (R^{57} および R^{58} は、同一または異なっているとしてもよく、水素原子または C_{1-4} アルキル基 (このアルキル基は水酸基または $-OR^{59}$ (R^{59} は C_{1-4} アルキル基を表す) により置換されている) を表す)、または飽和または不飽和の3~7員炭素環式基または複素環式基 (この炭素環式基または複素環式基は、1または2個のハロゲン原子または C_{1-4} アルキル基により置換されているとしてもよい) により置換されているとしてもよい。)

24. X がCHを表し、 R^{52} が

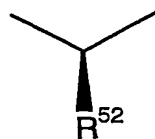


を表す、請求項 23 に記載の化合物。

25. R⁵⁴およびR⁵⁵がメチル基を表す、請求項 24 に記載の化合物。

26. R⁵⁴がメチル基を表し、R⁵⁵が飽和または不飽和の 5 または 6 員炭素環式基または複素環式基により置換された C₁₋₄ アルキル基を表す、請求項 24 に記載の化合物。

27. X が CH を表し、R⁵² が

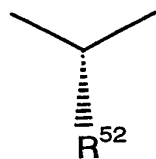


を表す、請求項 23 に記載の化合物。

28. R⁵⁴およびR⁵⁵がメチル基を表す、請求項 27 に記載の化合物。

29. R⁵⁴がメチル基を表し、R⁵⁵が飽和または不飽和の 5 または 6 員炭素環式基または複素環式基により置換された C₁₋₄ アルキル基を表す、請求項 27 に記載の化合物。

30. X が N を表し、R⁵² が

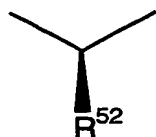


を表す、請求項 23 に記載の化合物。

31. R⁵⁴およびR⁵⁵がメチル基を表す、請求項 30 に記載の化合物。

32. R⁵⁴がメチル基を表し、R⁵⁵が飽和または不飽和の 5 または 6 員炭素環式基または複素環式基により置換された C₁₋₄ アルキル基を表す、請求項 30 に記載の化合物。

33. X が N を表し、R⁵² が

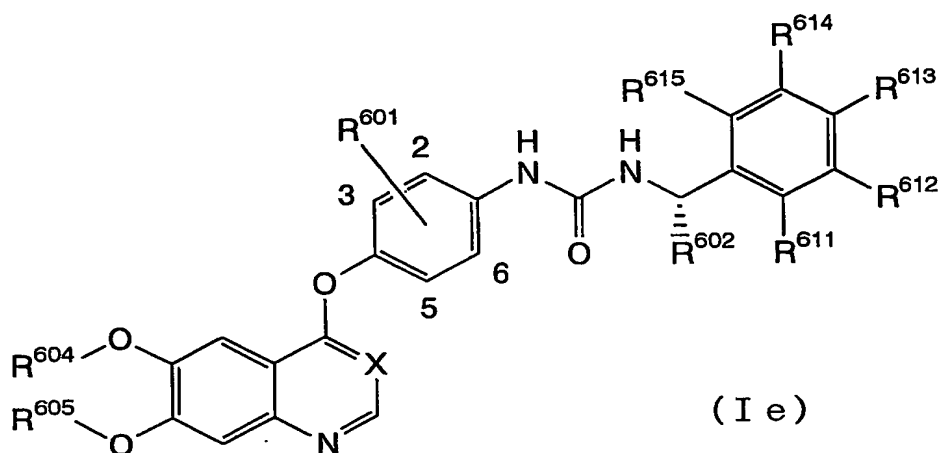


を表す、請求項 23 に記載の化合物。

34. R^{54} および R^{55} がメチル基を表す、請求項 33 に記載の化合物。

35. R^{54} がメチル基を表し、 R^{55} が飽和または不飽和の 5 または 6 員炭素環式基または複素環式基により置換された C_{1-4} アルキル基を表す、請求項 33 に記載の化合物。

36. 式 (I e) で表される、請求項 1 に記載の化合物。



(上記式中、

R^{601} は水素原子、2 位におけるフッ素原子、3 位におけるフッ素原子、2 位における塩素原子、3 位における塩素原子、2 位および 3 位におけるメチル基、2 位および 5 位におけるメチル基、2 位におけるメトキシ基、3 位におけるメトキシ基、2 位におけるメチル基、または 2 位におけるトリフルオロメチル基を表し、

R^{602} はメチル基を表し、

X が N または CH を表し、

R^{604} および R^{605} は、同一または異なってもよく、水素原子または C_{1-6} アルキル基を表し、このアルキル基は、水酸基、ハロゲン原子、 $-OR^{606}$

(R^{606} は C_{1-4} アルキル基を表す)、 $-NR^{607}R^{608}$ (R^{607} および R^{608} は、同一または異なってもよく、水素原子または C_{1-4} アルキル基 (このアルキル基は水酸基または $-OR^{609}$ (R^{609} は C_{1-4} アルキル基を表す) により置換されていてよい) を表す)、または飽和または不飽和の 3 ~ 7 員炭素環式基または複素環式基 (この炭素環式基または複素環式基は、1 または 2 個のハロゲン原

子または C_{1-4} アルキル基により置換されていてもよい) により置換されていてもよく、

R^{611} 、 R^{612} 、 R^{613} 、 R^{614} 、および R^{615} は、同一または異なっているもよく、水素原子、 C_{1-6} アルキル基、 $-OR^{616}$ (R^{616} は C_{1-4} アルキル基を表す)、ハロゲン原子、ニトロ、または $-NR^{617}R^{618}$ (R^{617} および R^{618} は、同一または異なっているもよく、水素原子または C_{1-4} アルキル基 (このアルキル基は水酸基、 $-OR^{619}$ (R^{619} は C_{1-4} アルキル基を表す)、または $-NR^{620}R^{621}$ (R^{620} および R^{621} は同一または異なっているもよく、水素原子または C_{1-4} アルキル基を表す) により置換されていてもよい) を表す) を表す。)

37. X が CH を表し、 R^{611} 、 R^{612} 、 R^{613} 、 R^{614} 、および R^{615} のすべてが水素原子を表すか、あるいは R^{611} 、 R^{612} 、 R^{613} 、 R^{614} 、および R^{615} のいずれか一つが水素原子以外の基を表し、残りが水素原子を表す、請求項 36 に記載の化合物。

38. R^{611} 、 R^{612} 、 R^{613} 、 R^{614} 、および R^{615} のすべてが水素原子を表すか、あるいは R^{611} 、 R^{612} 、 R^{613} 、 R^{614} 、および R^{615} のいずれか一つが、 C_{1-6} アルキル基、 $-OR^{616}$ 、ハロゲン原子、またはニトロを表し、残りが水素原子を表す、請求項 37 に記載の化合物。

39. R^{611} がメトキシ基を表し、 R^{612} 、 R^{613} 、 R^{614} 、および R^{615} が水素原子を表すか、 R^{612} が臭素原子またはメトキシ基を表し、 R^{611} 、 R^{613} 、 R^{614} 、および R^{615} が水素原子を表すか、あるいは R^{613} が臭素原子、塩素原子、フッ素原子、メチル基、メトキシ基、またはニトロ基を表し、 R^{611} 、 R^{612} 、 R^{614} 、および R^{615} が水素原子を表す、請求項 38 に記載の化合物。

40. R^{604} および R^{605} がメチル基を表す、請求項 37、38、または 39 に記載の化合物。

41. R^{604} がメチル基を表し、 R^{605} が飽和または不飽和の 5 または 6 員炭素環式基または複素環式基により置換された C_{1-4} アルキル基を表す、請求項 37、38、または 39 に記載の化合物。

42. X が N を表し、 R^{611} 、 R^{612} 、 R^{613} 、 R^{614} 、および R^{615} のすべてが水素原子を表すか、あるいは R^{611} 、 R^{612} 、 R^{613} 、 R^{614} 、および R^{615}

¹⁵のいずれか一つが水素原子以外の基を表し、残りが水素原子を表す、請求項 36 に記載の化合物。

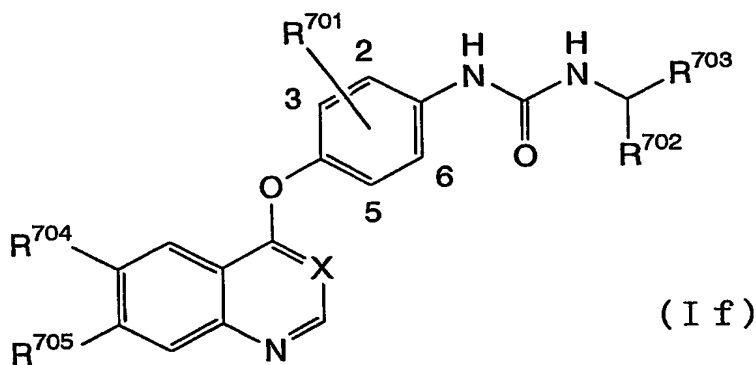
43. R^{611} 、 R^{612} 、 R^{613} 、 R^{614} 、および R^{615} のすべてが水素原子を表すか、あるいは R^{611} 、 R^{612} 、 R^{613} 、 R^{614} 、および R^{615} のいずれか一つが、 C_{1-6} アルキル基、 $-OR^{616}$ 、ハロゲン原子、またはニトロを表し、残りが水素原子を表す、請求項 42 に記載の化合物。

44. R^{611} がメトキシ基を表し、 R^{612} 、 R^{613} 、 R^{614} 、および R^{615} が水素原子を表すか、 R^{612} が臭素原子またはメトキシ基を表し、 R^{611} 、 R^{613} 、 R^{614} 、および R^{615} が水素原子を表すか、あるいは R^{613} が臭素原子、塩素原子、フッ素原子、メチル基、メトキシ基、またはニトロ基を表し、 R^{611} 、 R^{612} 、 R^{614} 、および R^{615} が水素原子を表す、請求項 43 に記載の化合物。

45. R^{604} および R^{605} がメチル基を表す、請求項 42、43、または 44 に記載の化合物。

46. R^{604} がメチル基を表し、 R^{605} が飽和または不飽和の 5 または 6 員炭素環式基または複素環式基により置換された C_{1-4} アルキル基を表す、請求項 42、43、または 44 に記載の化合物。

47. 式 (If) で表される、請求項 1 に記載の化合物。



(上記式中、

XはCHまたはNを表し、

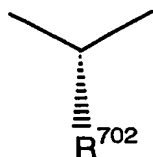
R^{701} は水素原子、2位におけるフッ素原子、3位におけるフッ素原子、2位におけるメトキシ基、3位におけるメトキシ基、または2位および5位におけるメチル基を表し、

R^{702} は C_{1-4} アルキル基を表し、

R^{703} はイミダゾリル基、ピラゾリル基、オキサゾリル基、イソキサゾリル基、チアゾリル基、またはイソチアゾリル基（これらの基上の1または2個の水素原子はハロゲン原子または C_{1-4} アルキル基に置換されていてよい）を表し、

R^{704} および R^{705} は、同一または異なっているもよく、水素原子；水酸基；ニトロ基；シアノ基；ハロゲン原子； $-NR^{706}R^{707}$ （ R^{706} および R^{707} は、同一または異なっているもよく、水素原子または C_{1-4} アルキル基（このアルキル基は水酸基、 $-OR^{708}$ （ R^{708} は C_{1-4} アルキル基を表す）、または $-NR^{709}R^{710}$ （ R^{709} および R^{710} は、同一または異なっているもよく、水素原子または C_{1-4} アルキル基を表す）により置換されていてよい）を表す）； $-CONR^{711}R^{712}$ （ R^{711} および R^{712} は、同一または異なっているもよく、水素原子または C_{1-4} アルキル基（このアルキル基は水酸基、 $-OR^{713}$ （ R^{713} は C_{1-4} アルキル基を表す）、または $-NR^{714}R^{715}$ （ R^{714} および R^{715} は、同一または異なっているもよく、水素原子または C_{1-4} アルキル基を表す）により置換されていてよい）を表す）； $-COOR^{716}$ （ R^{716} は、水素原子または C_{1-4} アルキル基（このアルキル基は水酸基、 $-OR^{717}$ （ R^{717} は C_{1-4} アルキル基を表す）、または $-NR^{718}R^{719}$ （ R^{718} および R^{719} は、同一または異なっているもよく、水素原子または C_{1-4} アルキル基を表す）により置換されていてよい）を表す）； C_{1-6} アルキル基； C_{2-6} アルケニル基； C_{2-6} アルキニル基；または C_{1-6} アルコキシ基を表し、これらのアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、およびアルコキシ基は、水酸基、ハロゲン原子、 $-OR^{720}$ （ R^{720} は C_{1-4} アルキル基を表す）、 $-NR^{721}R^{722}$ （ R^{721} および R^{722} は、同一または異なっているもよく、水素原子または C_{1-4} アルキル基（このアルキル基は水酸基または $-OR^{723}$ （ R^{723} は C_{1-4} アルキル基を表す）により置換されていてよい）を表す）、または飽和または不飽和の3～7員炭素環式基または複素環式基（この炭素環式基または複素環式基は、1または2個のハロゲン原子または C_{1-4} アルキル基により置換されていてよい）により置換されていてよい。）

48. XがCHを表し、 R^{702} が



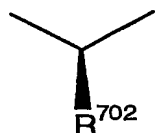
を表す、請求項 47 に記載の化合物。

49. R⁷⁰²がメチル基である、請求項 48 に記載の化合物。

50. R⁷⁰⁴およびR⁷⁰⁵がメトキシ基を表す、請求項 48 または 49 に記載の化合物。

51. R⁷⁰⁴がメトキシ基を表し、R⁷⁰⁵が飽和または不飽和の 5 または 6 員炭素環式基または複素環式基により置換された C₁₋₄ アルコキシ基を表す、請求項 48 または 49 に記載の化合物。

52. XがCHを表し、R⁷⁰²が



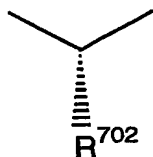
を表す、請求項 47 に記載の化合物。

53. R⁷⁰²がメチル基である、請求項 52 に記載の化合物。

54. R⁷⁰⁴およびR⁷⁰⁵がメトキシ基を表す、請求項 52 または 53 に記載の化合物。

55. R⁷⁰⁴がメトキシ基を表し、R⁷⁰⁵が飽和または不飽和の 5 または 6 員炭素環式基または複素環式基により置換された C₁₋₄ アルコキシ基を表す、請求項 52 または 53 に記載の化合物。

56. XがNを表し、R⁷⁰²が



を表す、請求項 47 に記載の化合物。

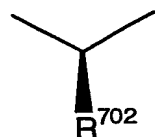
57. R⁷⁰²がメチル基である、請求項 56 に記載の化合物。

58. R⁷⁰⁴およびR⁷⁰⁵がメトキシ基を表す、請求項 56 または 57 に記載の化合物。

59. R⁷⁰⁴がメトキシ基を表し、R⁷⁰⁵が飽和または不飽和の 5 または 6

員炭素環式基または複素環式基により置換された C_{1-4} アルコキシ基を表す、請求項 56 または 57 に記載の化合物。

60. X が N を表し、 R^{702} が



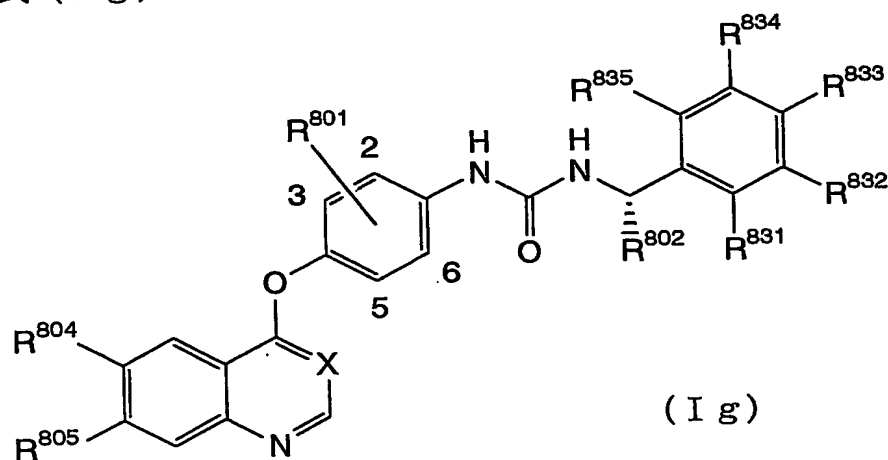
を表す、請求項 47 に記載の化合物。

61. R^{702} がメチル基である、請求項 60 に記載の化合物。

62. R^{704} および R^{705} がメトキシ基を表す、請求項 60 または 61 に記載の化合物。

63. R^{704} がメトキシ基を表し、 R^{705} が飽和または不飽和の 5 または 6 員炭素環式基または複素環式基により置換された C_{1-4} アルコキシ基を表す、請求項 60 または 61 に記載の化合物。

64. 式 (I g) で表される、請求項 1 に記載の化合物。



(上記式中、

X は CH または N を表し、

R^{801} は水素原子、2 位におけるフッ素原子、3 位におけるフッ素原子、2 位における塩素原子、3 位における塩素原子、2 位および 3 位におけるメチル基、2 位および 5 位におけるメチル基、2 位におけるメトキシ基、3 位におけるメトキシ基、2 位におけるメチル基、または 2 位におけるトリフルオロメチル基を表し、

R^{802} は C_{1-4} アルキル基を表し、

R^{804} および R^{805} は、同一または異なっているもよく、水素原子；水酸基；ニトロ基；シアノ基；ハロゲン原子； $-NR^{806}R^{807}$ (R^{806} および R^{807} は、同一または異なっているもよく、水素原子または C_{1-4} アルキル基（このアルキル基は水酸基、 $-OR^{808}$ (R^{808} は C_{1-4} アルキル基を表す)、または $-NR^{809}R^{810}$ (R^{809} および R^{810} は、同一または異なっているもよく、水素原子または C_{1-4} アルキル基を表す) により置換されているもよい) を表す)； $-CONR^{811}R^{812}$ (R^{811} および R^{812} は、同一または異なっているもよく、水素原子または C_{1-4} アルキル基（このアルキル基は水酸基、 $-OR^{813}$ (R^{813} は C_{1-4} アルキル基を表す)、または $-NR^{814}R^{815}$ (R^{814} および R^{815} は、同一または異なっているもよく、水素原子または C_{1-4} アルキル基を表す) により置換されているもよい) を表す)； $-COOR^{816}$ (R^{816} は、水素原子または C_{1-4} アルキル基（このアルキル基は水酸基、 $-OR^{817}$ (R^{817} は C_{1-4} アルキル基を表す)、または $-NR^{818}R^{819}$ (R^{818} および R^{819} は、同一または異なっているもよく、水素原子または C_{1-4} アルキル基を表す) により置換されているもよい) を表す)； C_{1-6} アルキル基； C_{2-6} アルケニル基； C_{2-6} アルキニル基；または C_{1-6} アルコキシ基を表し、これらのアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、およびアルコキシ基は、水酸基、ハロゲン原子、 $-OR^{820}$ (R^{820} は C_{1-4} アルキル基を表す)、 $-NR^{821}R^{822}$ (R^{821} および R^{822} は、同一または異なっているもよく、水素原子または C_{1-4} アルキル基（このアルキル基は水酸基または $-OR^{823}$ (R^{823} は C_{1-4} アルキル基を表す) により置換されているもよい) を表す)、または飽和または不飽和の3～7員炭素環式基または複素環式基（この炭素環式基または複素環式基は、1または2個のハロゲン原子または C_{1-4} アルキル基により置換されているもよい) により置換されているもよく、

R^{831} 、 R^{832} 、 R^{833} 、 R^{834} 、および R^{835} は、同一または異なっているもよく、水素原子、水酸基、 C_{1-6} アルキル基、 $-OR^{836}$ (R^{836} は C_{1-4} アルキル基を表す)、ハロゲン原子、ニトロ、または $-NR^{837}R^{838}$ (R^{837} および R^{838} は、同一または異なっているもよく、水素原子または C_{1-4} アルキル基（このアルキル基は水酸基、 $-OR^{839}$ (R^{839} は C_{1-4} アルキル基を表す)、

または $-NR^{840}R^{841}$ (R^{840} および R^{841} は同一または異なっているとしてもよく、水素原子または C_{1-4} アルキル基を表す)により置換されていてよい)を表す)を表す。)

65. XがCHを表し、 R^{831} 、 R^{832} 、 R^{833} 、 R^{834} 、および R^{835} のすべてが水素原子を表すか、あるいは R^{831} 、 R^{832} 、 R^{833} 、 R^{834} 、および R^{835} のいずれか一つが水素原子以外の基を表し、残りが水素原子を表す、請求項64に記載の化合物。

66. R^{831} 、 R^{832} 、 R^{833} 、 R^{834} 、および R^{835} のすべてが水素原子を表すか、あるいは R^{831} 、 R^{832} 、 R^{833} 、 R^{834} 、および R^{835} のいずれか一つが、 C_{1-6} アルキル基、 $-OR^{836}$ 、ハロゲン原子、またはニトロを表し、残りが水素原子を表す、請求項65に記載の化合物。

67. R^{831} がメトキシ基を表し、 R^{832} 、 R^{833} 、 R^{834} 、および R^{835} が水素原子を表すか、 R^{832} が酸素原子またはメトキシ基を表し、 R^{831} 、 R^{833} 、 R^{834} 、および R^{835} が水素原子を表すか、あるいは R^{833} が酸素原子、塩素原子、フッ素原子、メチル基、メトキシ基、またはニトロ基を表し、 R^{831} 、 R^{832} 、 R^{834} 、および R^{835} が水素原子を表す、請求項65に記載の化合物。

68. R^{804} および R^{805} がメトキシ基を表す、請求項65、66、または67に記載の化合物。

69. R^{804} がメトキシ基を表し、 R^{805} が飽和または不飽和の5または6員炭素環式基または複素環式基により置換された C_{1-4} アルコキシ基を表す、請求項65、66、または67に記載の化合物。

70. XがCHを表し、 R^{802} がメチル基を表し、 R^{831} 、 R^{832} 、 R^{833} 、 R^{834} 、および R^{835} のすべてが水素原子を表すか、あるいは R^{831} 、 R^{832} 、 R^{833} 、 R^{834} 、および R^{835} のいずれか一つが水素原子以外の基を表し、残りが水素原子を表す、請求項64に記載の化合物。

71. R^{831} 、 R^{832} 、 R^{833} 、 R^{834} 、および R^{835} のすべてが水素原子を表すか、あるいは R^{831} 、 R^{832} 、 R^{833} 、 R^{834} 、および R^{835} のいずれか一つが、 C_{1-6} アルキル基、 $-OR^{836}$ 、ハロゲン原子、またはニトロを表し、残りが水素原子を表す、請求項70に記載の化合物。

72. R^{831} がメトキシ基を表し、 R^{832} 、 R^{833} 、 R^{834} 、および R^{835} が水素原子を表すか、 R^{832} が臭素原子またはメトキシ基を表し、 R^{831} 、 R^{833} 、 R^{834} 、および R^{835} が水素原子を表すか、あるいは R^{833} が臭素原子、塩素原子、フッ素原子、メチル基、メトキシ基、またはニトロ基を表し、 R^{831} 、 R^{832} 、 R^{834} 、および R^{835} が水素原子を表す、請求項70に記載の化合物。

73. R^{804} および R^{805} がメトキシ基を表す、請求項70、71、または72に記載の化合物。

74. R^{804} がメトキシ基を表し、 R^{805} が飽和または不飽和の5または6員炭素環式基または複素環式基により置換された C_{1-4} アルコキシ基を表す、請求項70、71、または72に記載の化合物。

75. XがNを表し、 R^{831} 、 R^{832} 、 R^{833} 、 R^{834} 、および R^{835} のすべてが水素原子を表すか、あるいは R^{831} 、 R^{832} 、 R^{833} 、 R^{834} 、および R^{835} のいずれか一つが水素原子以外の基を表し、残りが水素原子を表す、請求項64に記載の化合物。

76. R^{831} 、 R^{832} 、 R^{833} 、 R^{834} 、および R^{835} のすべてが水素原子を表すか、あるいは R^{831} 、 R^{832} 、 R^{833} 、 R^{834} 、および R^{835} のいずれか一つが、 C_{1-6} アルキル基、 $-OR^{836}$ 、ハロゲン原子、またはニトロを表し、残りが水素原子を表す、請求項75に記載の化合物。

77. R^{831} がメトキシ基を表し、 R^{832} 、 R^{833} 、 R^{834} 、および R^{835} が水素原子を表すか、 R^{832} が臭素原子またはメトキシ基を表し、 R^{831} 、 R^{833} 、 R^{834} 、および R^{835} が水素原子を表すか、あるいは R^{833} が臭素原子、塩素原子、フッ素原子、メチル基、メトキシ基、またはニトロ基を表し、 R^{831} 、 R^{832} 、 R^{834} 、および R^{835} が水素原子を表す、請求項75に記載の化合物。

78. R^{804} および R^{805} がメトキシ基を表す、請求項75、76、または77に記載の化合物。

79. R^{804} がメトキシ基を表し、 R^{805} が飽和または不飽和の5または6員炭素環式基または複素環式基により置換された C_{1-4} アルコキシ基を表す、請求項75、76、または77に記載の化合物。

80. XがNを表し、 R^{802} がメチル基を表し、 R^{831} 、 R^{832} 、 R^{833} 、 R^{834} 、および R^{835} のすべてが水素原子を表すか、あるいは R^{831} 、 R^{832} 、

R^{833} 、 R^{834} 、および R^{835} のいずれか一つが水素原子以外の基を表し、残りが水素原子を表す、請求項 64 に記載の化合物。

81. R^{831} 、 R^{832} 、 R^{833} 、 R^{834} 、および R^{835} のすべてが水素原子を表すか、あるいは R^{831} 、 R^{832} 、 R^{833} 、 R^{834} 、および R^{835} のいずれか一つが、 C_{1-6} アルキル基、 $-OR^{836}$ 、ハロゲン原子、またはニトロを表し、残りが水素原子を表す、請求項 80 に記載の化合物。

82. R^{831} がメトキシ基を表し、 R^{832} 、 R^{833} 、 R^{834} 、および R^{835} が水素原子を表すか、 R^{832} が臭素原子またはメトキシ基を表し、 R^{831} 、 R^{833} 、 R^{834} 、および R^{835} が水素原子を表すか、あるいは R^{833} が臭素原子、塩素原子、フッ素原子、メチル基、メトキシ基、またはニトロ基を表し、 R^{831} 、 R^{832} 、 R^{834} 、および R^{835} が水素原子を表す、請求項 80 に記載の化合物。

83. R^{804} および R^{805} がメトキシ基を表す、請求項 80、81、または 82 に記載の化合物。

84. R^{804} がメトキシ基を表し、 R^{805} が飽和または不飽和の 5 または 6 員炭素環式基または複素環式基により置換された C_{1-4} アルコキシ基を表す、請求項 80、81、または 82 に記載の化合物。

85. 下記なる群から選択される化合物またはそれらの薬学的に許容できる塩もしくは溶媒和物である、請求項 1 に記載の化合物：

(17) $N-\{4-[(6, 7\text{-ジメトキシ}-4\text{-キノリル}) \text{オキシ}]-2\text{-メトキシフェニル}\}-N'-[(1S)-1-(4\text{-フルオロフェニル}) \text{エチル}]$ ウレア、

(74) $N-\{4-[(6, 7\text{-ジメトキシ}-4\text{-キノリル}) \text{オキシ}]-2\text{-メトキシフェニル}\}-N'-[1-(1, 3\text{-チアゾール}-2\text{-イル}) \text{エチル}]$ ウレア、

(75) $N-\{4-[(6, 7\text{-ジメトキシ}-4\text{-キノリル}) \text{オキシ}]-2\text{-メトキシフェニル}\}-N'-[(1S)-1-(1, 3\text{-チアゾール}-2\text{-イル}) \text{エチル}]$ ウレア、および

(76) $N-\{4-[(6, 7\text{-ジメトキシ}-4\text{-キノリル}) \text{オキシ}]-2\text{-メトキシフェニル}\}-N'-[(1R)-1-(1, 3\text{-チアゾール}-2\text{-イル}) \text{エチル}]$ ウレア。

86. 請求項1～85のいずれか一項に記載の化合物またはそれらの薬学的に許容できる塩もしくは溶媒和物を有効成分として含んでなる、医薬組成物。

87. マクロファージコロニー刺激因子受容体自己リン酸化の阻害が治療上有効である疾患の治療および予防に用いることができる、請求項86に記載の医薬組成物。

88. マクロファージコロニー刺激因子受容体自己リン酸化の阻害が治療上有効である疾患が、乳癌、前立腺癌、肺癌などの悪性腫瘍の骨転移；多発性骨髄腫；骨粗鬆症；ベーチェット病；または慢性関節リウマチである、請求項87に記載の医薬組成物。

89. マクロファージコロニー刺激因子受容体自己リン酸化の阻害が治療上有効である疾患の治療および予防に用いることができる薬剤の製造のための、請求項1～85のいずれか一項に記載の化合物またはそれらの薬学的に許容できる塩もしくは溶媒和物の使用。

90. マクロファージコロニー刺激因子受容体自己リン酸化の阻害が治療上有効である疾患が、乳癌、前立腺癌、肺癌などの悪性腫瘍の骨転移；多発性骨髄腫；骨粗鬆症；ベーチェット病；または慢性関節リウマチである、請求項89に記載の使用。

91. 治療上または予防上の有効量の請求項1～85のいずれか一項に記載の化合物またはそれらの薬学的に許容できる塩もしくは溶媒和物をほ乳類に投与する工程を含んでなる、マクロファージコロニー刺激因子受容体自己リン酸化の阻害が治療上有効である疾患の治療および予防法。

92. マクロファージコロニー刺激因子受容体自己リン酸化の阻害が治療上有効である疾患が、乳癌、前立腺癌、肺癌などの悪性腫瘍の骨転移；多発性骨髄腫；骨粗鬆症；ベーチェット病；または慢性関節リウマチである、請求項91に記載の治療および予防法。

1/2

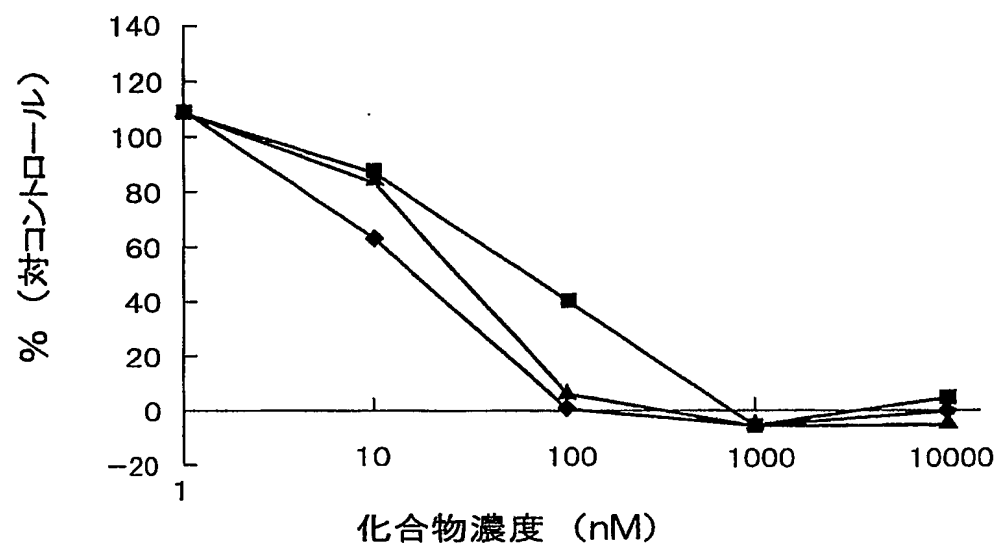


FIG. 1

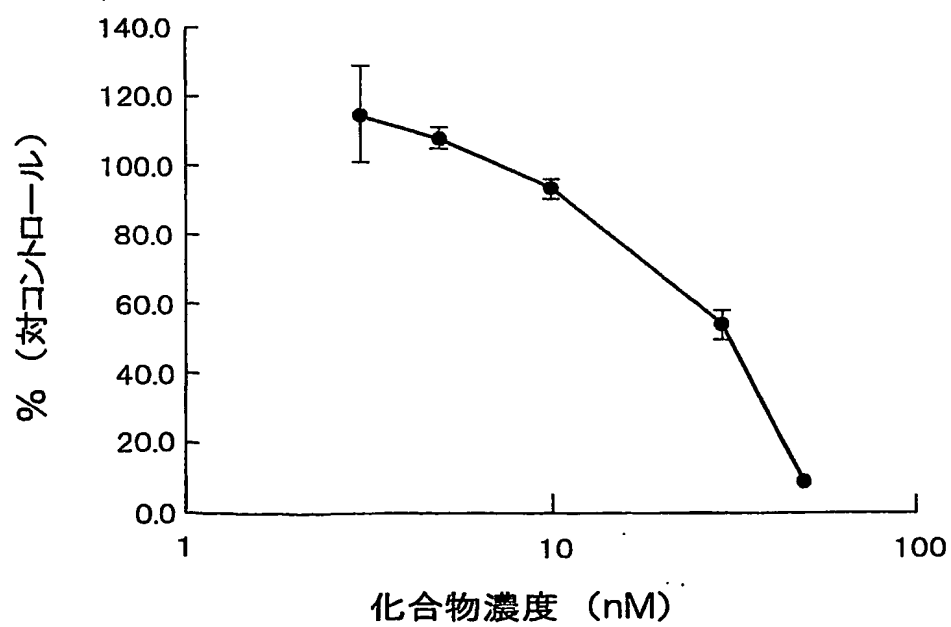


FIG. 2

2 / 2

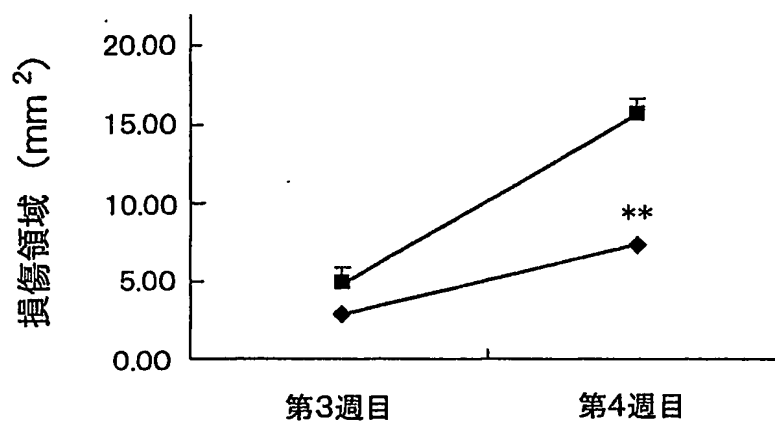


FIG. 3

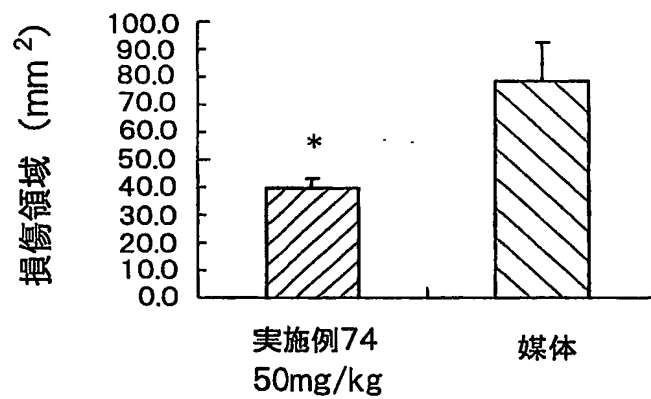


FIG. 4

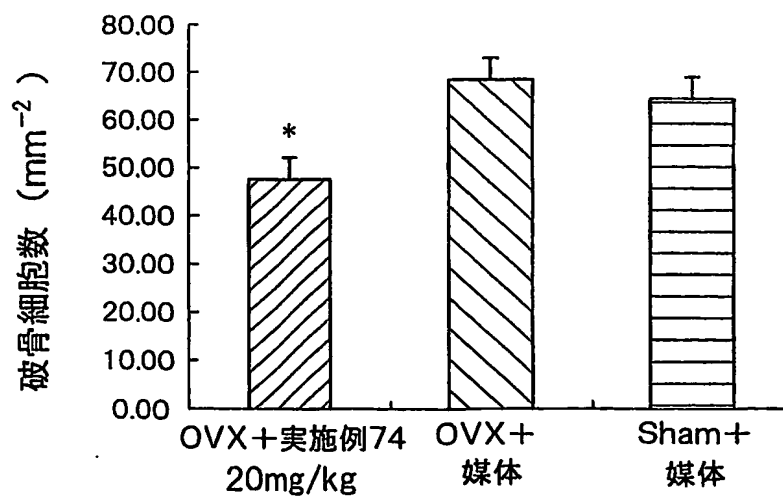


FIG. 5

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP03/05593

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ C07D215/22, 417/12, A61K31/47, 31/4709, 31/5377,
A61P19/02, 19/10, 29/00, 35/00, 35/04, 43/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ C07D215/22, 417/12, A61K31/47, 31/4709, 31/5377,
A61P19/02, 19/10, 29/00, 35/00, 35/04, 43/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
REGISTRY (STN), CAPLUS (STN), CAOLD (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 860433 A1 (KIRIN BEER KABUSHIKI KAISHA), 26 August, 1998 (26.08.98), Full text; particularly, compound 231 & WO 97/17329 A1 & AU 9673400 A & US 6143764 A	1-90
X	EP 1153920 A1 (KIRIN BEER KABUSHIKI KAISHA), 14 November, 2001 (14.11.01), Full text & WO 00/43366 A1 & CA 2361057 A & BR 2000007656 A & NO 2001002617 A	1-90
X	WO 02/32872 A1 (Eisai Co., Ltd.), 25 April, 2002 (25.04.02), Full text & AU 2001095986 A	1-90

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier document but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
15 July, 2003 (15.07.03)

Date of mailing of the international search report
29 July, 2003 (29.07.03)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/JP03/05593

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	WO 03/033472 A1 (KIRIN BEER KABUSHIKI KAISHA), 24 April, 2003 (24.04.03), Full text (Family: none)	1-90

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/JP03/05593

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 91, 92
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 91, 92 pertain to methods for treatment of the human body by surgery or therapy and diagnostic methods and thus relates to a subject matter which this International Searching Authority is not required to search.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07D215/22, 417/12, A61K31/47, 31/4709, 31/5377, A61P19/02, 19/10, 29/00, 35/00, 35/04, 43/00

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07D215/22, 417/12, A61K31/47, 31/4709, 31/5377, A61P19/02, 19/10, 29/00, 35/00, 35/04, 43/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

REGISTRY (STN), CAPLUS (STN), CAOLD (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	EP 860433 A1 (KIRIN BEER KABUSHIKI KAISHA) 1998.08.26 全文参照、特に化合物番号231 &WO 97/17329 A1 &AU 9673400 A &US 6143764 A	1-90
X	EP 1153920 A1 (KIRIN BEER KABUSHIKI KAISHA) 2001.11.14 全文参照 &WO 00/43366 A1 &CA 2361057 A &BR 2000007656 A &NO 2001002617 A	1-90

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

- 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に関する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

- 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

15.07.03

国際調査報告の発送日

29.07.03

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

榎本 佳子



4P

9638

電話番号 03-3581-1101 内線 3492

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	WO 02/32872 A1 (エーザイ株式会社) 2002. 04. 25 全文参照 &AU 2001095986 A	1-90
PX	WO 03/033472 A1 (麒麟麦酒株式会社) 2003. 04. 24 全文参照 (ファミリーなし)	1-90

第Ⅰ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（PCT17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 9 1, 9 2 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、

請求の範囲 9 1 及び 9 2 は、手術又は治療による人体の処置方法及び診断方法であり、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。

2. ☐ 請求の範囲 は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、

3. ☐ 請求の範囲 は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅱ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。